

3

**SULFONAMIDE DERIVATIVE**

Patent Number: JP2001261649  
Publication date: 2001-09-26  
Inventor(s): SHIBATA TOMOYUKI; OKAWA NOBUYUKI; SUZUKI KEISUKE; IWADARE ISATO; FUJIWARA KOSAKU  
Applicant(s): SANKYO CO LTD  
Requested Patent: ☒ JP2001261649  
Application Number: JP20000071577 20000315  
Priority Number (s):  
IPC Classification: C07D213/42; A61P35/00; C07D213/89; C07D409/06  
EC Classification:  
Equivalents:

---

**Abstract**

---

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide an aromatic sulfonamide derivative having high cell cycle inhibitory activity, and more useful as an antitumor agent than conventionally known aromatic sulfonamide-based antitumor compounds.

**SOLUTION:** This sulfonamide derivative is shown by the general formula (1), wherein, ring A a (substituted) benzene ring or (substituted) thiophene; X is a group of the formula CH=CH or the like; n is 0 or 1; R1 is H, a 1-6C alkyl or the like; R2 is a 1-6C alkylene; and Y is cyano, a group of the formula CONR3R4 (R3 and R4 are each H, OH, a 1-6C alkyl or the like) or group of the formula SO2NR5R6 (R5 and R6 are each H or a 1-6C alkyl).

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

Best Available Copy

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-261649

(P2001-261649A)

(43)公開日 平成13年9月26日(2001.9.26)

(51)Int.Cl.

識別記号

F I

テ-マコ-ト(参考)

C 0 7 D 213/42

C 0 7 D 213/42

4 C 0 5 5

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/00

4 C 0 6 3

C 0 7 D 213/89

C 0 7 D 213/89

4 C 0 8 6

409/08

409/08

// A 6 1 K 31/4402

A 6 1 K 31/4402

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 57 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願2000-71577(P2000-71577)

(22)出願日

平成12年3月15日(2000.3.15)

(71)出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72)発明者 柴田 智之

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株

式会社内

(72)発明者 大川 信幸

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株

式会社内

(74)代理人 100081400

弁理士 大野 彰夫 (外2名)

最終頁に続く

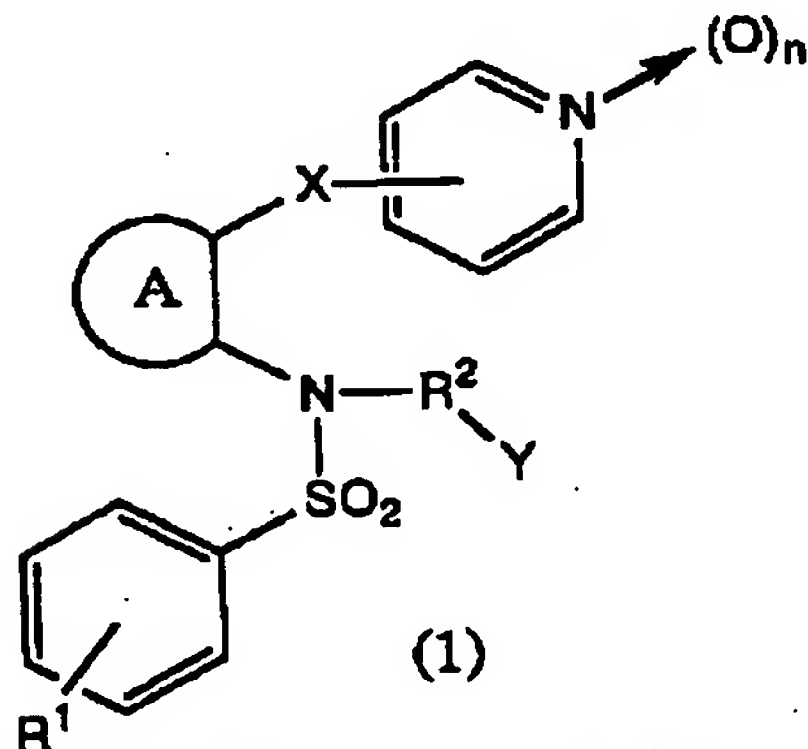
(54)【発明の名称】 スルホンアミド誘導体

(57)【要約】

【課題】優れた細胞周期阻害活性を有し、従来知られていた芳香族スルホンアミド系抗腫瘍性化合物よりも、さらに抗腫瘍薬として有用な、芳香族スルホンアミド誘導体を提供することを課題とする。

【解決手段】一般式(1)

【化1】



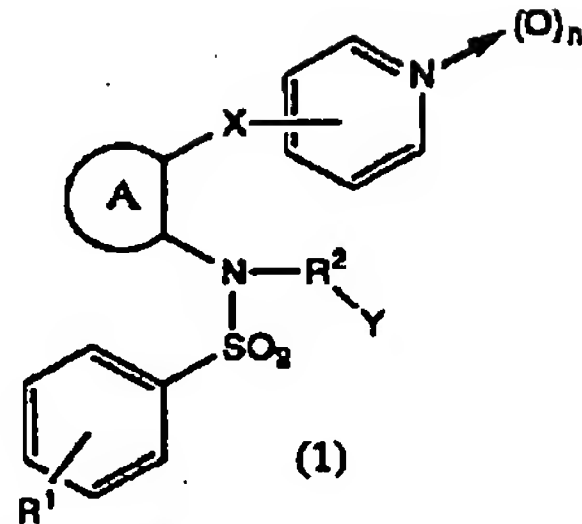
(式中、環Aは、置換可ベンゼン又は置換可チオフエンを示し、Xは、式-CH=CH-等を示し、nは、0又

は1を示し、R<sup>1</sup>は、水素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル等を示し、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンを示し、Yは、シアノ、式-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>(R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、H、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル等)又は式-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>(R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)を示す。)で表されるスルホンアミド誘導体。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】一般式(1)

## 【化1】



(式中、環Aは、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基及びハロゲノ基からなる群から選択される置換基を有していてもよい、ベンゼン環又はチオフェン環を示し、

Xは、式-CH=CH-、式-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、式-CO NR<sup>7a</sup>- (式中、R<sup>7a</sup>は、水素原子又は炭素数1乃至6個のアルキル基を示す。)又は式-NR<sup>7b</sup>CO- (式中、R<sup>7b</sup>は、水素原子又は炭素数1乃至6個のアルキル基を示す。)を示し(但し、式右端がピリジン環と結合する)、

nは、0又は1を示し、

R<sup>1</sup>は、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、炭素数1乃至6個のアルキルスルホニルアミノ基、ハロゲノ基、ニトロ基、アミノ基又はシアノ基を示し、

R<sup>2</sup>は、炭素数1乃至6個のアルキレン基を示し、

Yは、シアノ基、式-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (式中、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、炭素数3乃至8個のシクロアルキル基、3乃至8個のシクロアルキルオキシ基、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、炭素数7乃至16個のアリールアルキル基、炭素数7乃至16個のアリールアルキルオキシ基、炭素数4乃至14個のシクロアルキルアルキル基、炭素数4乃至14個のシクロアルキルアルキルオキシ基又はテトラヒドロフランニルオキシ基を示す。)又は式-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (式中、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、同一又は異なって、水素原子又は炭素数1乃至6個のアルキル基を示す。)を示す。)で表されるスルホンアミド誘導体及びその薬理上許容し得る塩。

【請求項2】環Aが、無置換のベンゼン、メチルベンゼン、エチルベンゼン、メトキシベンゼン、エトキシベンゼン、無置換のチオフェン、メチルチオフェン、エチルチオフェン、メトキシチオフェン又はエトキシチオフェンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】環Aが、無置換のベンゼン環又は無置換のチオフェン環である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】環Aが、無置換のベンゼン環である、請求

項1に記載の化合物。

【請求項5】Xが、式-CH=CH-、式-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、式-NHCO-又は式-CONH-である、請求項1乃至4に記載の化合物。

【請求項6】Xが、式-CH=CH- (トランス体)又は式-NHCO-である、請求項1乃至4に記載の化合物。

【請求項7】nが、0である、請求項1乃至6に記載の化合物。

【請求項8】R<sup>1</sup>が、メチル、エチル、メトキシ又はエトキシ基である、請求項1乃至7に記載の化合物。

【請求項9】R<sup>1</sup>が、メトキシ基である、請求項1乃至8に記載の化合物。

【請求項10】R<sup>2</sup>が、メチレン又はエチレン基である、請求項1乃至9に記載の化合物。

【請求項11】R<sup>2</sup>が、メチレン基である、請求項1乃至9に記載の化合物。

【請求項12】Yが、式-CONHR<sup>3a</sup> (式中、R<sup>3a</sup>は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基又はテトラヒドロフランニルオキシ基を示す)又は式-CONCH<sub>3</sub>R<sup>3b</sup> (式中、R<sup>3b</sup>は、炭素数1乃至6個のアルキル基又は炭素数1乃至6個のアルコキシ基を示す)である、請求項1乃至11に記載の化合物。

【請求項13】Yが、式-CONHR<sup>3c</sup> (式中、R<sup>3c</sup>は、水素原子、ヒドロキシ基、メチル基、メトキシ基又はベンジル基を示す)又は式-CONCH<sub>3</sub>R<sup>3d</sup> (式中、R<sup>3d</sup>は、メチル基又はメトキシ基を示す)である、請求項1乃至11に記載の化合物。

【請求項14】Yが、式-CONH<sub>2</sub>、式-CONHC H<sub>3</sub>、式-CONHOH又は式-CONCH<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>である、請求項1乃至11に記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、優れた細胞周期阻害活性を有し、抗腫瘍薬として有用な、新規な芳香族スルホンアミド誘導体及びその薬理上許容し得る塩に関する。

## 【0002】

【従来の技術】芳香族スルホンアミド系抗腫瘍性化合物としては、特公昭43-3093号に記載された4-アミノベンゼンスルホンアミド誘導体、特開昭62-426号に記載された2-スルファニルアミド-キノキサリン誘導体、特開平5-39256号に記載されたN-(2-アニリノ-3-ピリジニル)ベンゼンスルホンアミド誘導体、特開平7-165708号に記載された二環式ヘテロ環含有スルホンアミド誘導体、特開平8-81441号に記載された三環式ヘテロ環含有スルホンアミド誘導体、特開平8-231505号に記載されたインドール含有スルホンアミド誘導体、WO95/276

99に記載されたアミノスチルバゾール誘導体、WO98/54131に記載されたN-(N'-アシル-2-アニリノ)ベンゼンスルホンアミド誘導体等が知られている。

#### 【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、優れた細胞周期阻害活性を有し、従来知られていた芳香族スルホンアミド系抗腫瘍性化合物よりも、さらに抗腫瘍薬として有用な、芳香族スルホンアミド誘導体を提供することを目的し、また、該芳香族スルホンアミド誘導体を有効成分とする医薬組成物を提供することも目的とする。

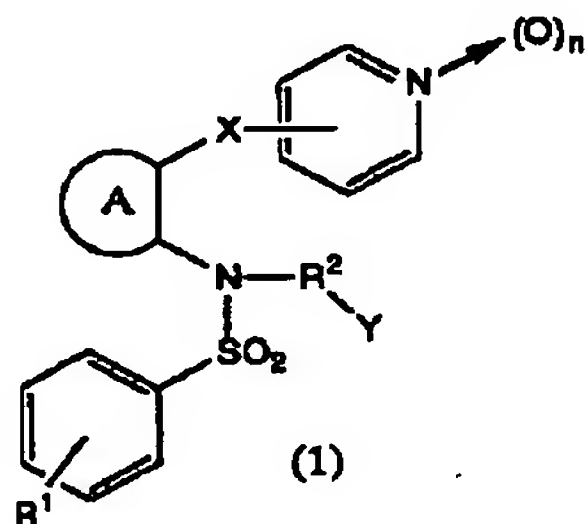
#### 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、優れた細胞周期阻害活性を有し、従来知られていた芳香族スルホンアミド系抗腫瘍性化合物よりも、さらに抗腫瘍薬として有用なスルホンアミド誘導体の合成とその薬理活性について鋭意検討を行った結果、強力な抗腫瘍活性を有する新規なスルホンアミド誘導体を見出し、本発明を完成した。

【0005】即ち、本発明は、一般式(1)

【0006】

【化2】



【0007】(式中、環Aは、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基及びハロゲノ基からなる群から選択される置換基を有していてもよい、ベンゼン環又はチオフェン環を示し、Xは、式-CH=CH-、式-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、式-CONR<sup>7a</sup>- (式中、R<sup>7a</sup>は、水素原子又は炭素数1乃至6個のアルキル基を示す。)又は式-NR<sup>7b</sup>CO- (式中、R<sup>7b</sup>は、水素原子又は炭素数1乃至6個のアルキル基を示す。)を示し(但し、式右端がピリジン環と結合する)、R<sup>1</sup>は、水素原子、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、炭素数1乃至6個のアルキルスルホニルアミノ基、ハロゲノ基、ニトロ基、アミノ基又はシアノ基を示し、R<sup>2</sup>は、炭素数1乃至6個のアルキレン基を示し、Yは、シアノ基、式-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (式中、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基、炭素数3乃至8個のシクロアルキル基、3乃至8個のシクロアルキルオキシ基、炭素数6乃至10個のアリール基、炭素数6乃至10個のアリールオキシ基、炭素数7乃至16個のアリー

ルアルキル基、炭素数7乃至16個のアリールアルキルオキシ基、炭素数4乃至14個のシクロアルキルアルキル基、炭素数4乃至14個のシクロアルキルアルキルオキシ基又はテトラヒドロフランオキシ基を示す。)又は式-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (式中、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、同一又は異なって、水素原子又は炭素数1乃至6個のアルキル基を示す。)を示す。)で表されるスルホンアミド誘導体及びその薬理上許容し得る塩である。

【0008】上記式(1)における「環A」の「ベンゼン環又はチオフェン環」の置換基となり得る「炭素数1乃至6個のアルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基が挙げられ、好適には、メチル又はエチル基であり、さらに好適には、メチル基である。

【0009】上記式(1)における「環A」の「ベンゼン環又はチオフェン環」の置換基となり得る「炭素数1乃至6個のアルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、3,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基が挙げられ、好適には、メトキシ又はエトキシ基であり、さらに好適には、メトキシ基である。

【0010】上記式(1)における「環A」の「ベンゼン環又はチオフェン環」の置換基となり得る「ハロゲノ基」としては、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード基が挙げられ、好適には、クロロ基である。

【0011】上記式(1)の「環A」中、好適な環は、無置換のベンゼン、メチルベンゼン、エチルベンゼン、メトキシベンゼン、エトキシベンゼン、無置換のチオフェン、メチルチオフェン、エチルチオフェン、メトキシチオフェン又はエトキシチオフェンであり、さらに好適には、無置換のベンゼン環又は無置換のチオフェン環であり、特に好適には、無置換のベンゼン環である。

【0012】上記式(1)のXにおける「式-CONR



7a-」のR<sup>7a</sup>の「炭素数1乃至6個のアルキル基」としては、前述と同様のものが挙げられ、好適には、メチル又はエチル基であり、さらに好適には、メチル基である。

【0013】上記式(1)のXにおける「式-NR<sup>7b</sup>C O-」のR<sup>7b</sup>の「炭素数1乃至6個のアルキル基」としては、例えば、前述と同様のものが挙げられ、好適には、メチル又はエチル基であり、さらに好適には、メチル基である。

【0014】上記式(1)のX中、好適な基は、式-CH=CH-、式-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、式-NHCO-又は式-CONH-であり、さらに好適には、式-CH=CH- (トランス体) 又は式-NHCO-である。

【0015】上記式(1)のnは、好適には、0である。

【0016】上記式(1)のR<sup>1</sup>における「炭素数1乃至6個のアルキル基」としては、前述と同様のものが挙げられ、好適には、メチル又はエチル基であり、さらに好適には、メチル基である。

【0017】上記式(1)のR<sup>1</sup>における「炭素数1乃至6個のアルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペンタキシ、3-メチルペンタキシ、2-メチルペンタキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基が挙げられ、好適には、メトキシ又はエトキシ基であり、さらに好適には、メトキシ基である。

【0018】上記式(1)のR<sup>1</sup>における「炭素数1乃至6個のアルキルスルホニルアミノ基」としては、例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、n-プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、n-ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、s-ブチルスルホニルアミノ、tert-ブチルスルホニルアミノ、n-ペンチルスルホニルアミノ、イソペンチルスルホニルアミノ、2-メチルブチルスルホニルアミノ、ネオペンチルスルホニルアミノ、1-エチルプロピルスルホニルアミノ、n-ヘキシルスルホニルアミノ、イソヘキシルスルホニルアミノ、4-メチルペンチルスルホニルアミノ、3-メチルペンチルスルホニルアミノ、2-メチルペンチルスルホニルアミノ、1-メチルペンチルスルホニルアミノ、3, 3-ジメチルブチルスルホニルアミノ、2, 2-ジメチルブチルスルホニルアミノ、1, 1-ジメチルブチルスルホニルアミノ、1, 2-ジメチルブチルスルホニルアミノ、1, 3-ジメチルブチルスルホニルアミノ、2, 3-

ジメチルブチルスルホニルアミノ、2-エチルブチルスルホニルアミノ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基が挙げられ、好適には、メチルスルホニルアミノ又はエチルスルホニルアミノ基であり、さらに好適には、メチルスルホニルアミノ基である。

【0019】上記式(1)のR<sup>1</sup>中、好適な基は、メチル、エチル、メトキシ又はエトキシ基であり、さらに好適には、メトキシ基である。

【0020】上記式(1)のR<sup>2</sup>における「炭素数1乃至6個のアルキレン基」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンが挙げられ、好適には、メチレン又はエチレン基であり、さらに好適には、メチレン基である。

【0021】上記式(1)のYにおける「式-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>」のR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の「炭素数1乃至6個のアルキル基」としては、例えば、前述と同様のものが挙げられ、好適には、メチル基又はエチル基であり、さらに好適にはメチル基である。

【0022】上記式(1)のYにおける「式-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>」のR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の「炭素数1乃至6個のアルコキシ基」としては、例えば、前述と同様のものが挙げられ、好適には、メトキシ又はエトキシ基であり、さらに好適には、メトキシ基である。

【0023】上記式(1)のYにおける「式-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>」のR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の「炭素数3乃至8個のシクロアルキル基」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基が挙げられ、好適には、炭素数4乃至6個のものであり、さらに好適には、シクロペンチル基である。

【0024】上記式(1)のYにおける「式-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>」のR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の「3乃至8個のシクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ基が挙げられ、好適には、炭素数4乃至6個のものであり、さらに好適には、シクロペンチルオキシ基である。

【0025】上記式(1)のYにおける「式-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>」のR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の「炭素数6乃至10個のアリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル基等が挙げられ、好適には、フェニル基である。

【0026】上記式(1)のYにおける「式-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>」のR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の「炭素数6乃至10個のアリールオキシ基」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ基等が挙げられ、好適には、フェニルオキシ基である。

【0027】上記式(1)のYにおける「式-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>」のR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の「炭素数7乃至16個のアリール

アルキル基」としては、例えば、ベンジル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-ナフチルエチル、2-ナフチルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルプロピル、2-ナフチルプロピル、3-ナフチルプロピル、1-フェニルブチル、2-フェニルブチル、3-フェニルブチル、4-フェニルブチル、1-ナフチルブチル、2-ナフチルブチル、3-ナフチルブチル、4-ナフチルブチル、1-フェニルペンチル、2-フェニルペンチル、3-フェニルペンチル、4-フェニルペンチル、5-フェニルペンチル、1-ナフチルペンチル、2-ナフチルペンチル、3-ナフチルペンチル、4-ナフチルペンチル、5-ナフチルペンチル、1-フェニルヘキシル、2-フェニルヘキシル、3-フェニルヘキシル、4-フェニルヘキシル、5-フェニルヘキシル、6-フェニルヘキシル、1-ナフチルヘキシル、2-ナフチルヘキシル、3-ナフチルヘキシル、4-ナフチルヘキシル、5-ナフチルヘキシル、6-ナフチルヘキシル基が挙げられ、好適には、ベンジル基である。

【0028】上記式(1)のYにおける「式-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>」のR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の「炭素数7乃至16個のアリールアルキルオキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、1-フェネチルオキシ、2-フェネチルオキシ、1-ナフチルエチルオキシ、2-ナフチルエチルオキシ、1-フェニルプロピルオキシ、2-フェニルプロピルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、1-ナフチルプロピルオキシ、2-ナフチルプロピルオキシ、3-ナフチルプロピルオキシ、1-フェニルブチルオキシ、2-フェニルブチルオキシ、3-フェニルブチルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、1-ナフチルブチルオキシ、2-ナフチルブチルオキシ、3-ナフチルブチルオキシ、4-ナフチルブチルオキシ、1-フェニルペンチルオキシ、2-フェニルペンチルオキシ、3-フェニルペンチルオキシ、4-フェニルペンチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシ、1-ナフチルペンチルオキシ、2-ナフチルペンチルオキシ、3-ナフチルペンチルオキシ、4-ナフチルペンチルオキシ、5-ナフチルペンチルオキシ、1-フェニルヘキシルオキシ、2-フェニルヘキシルオキシ、3-フェニルヘキシルオキシ、4-フェニルヘキシルオキシ、5-フェニルヘキシルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ、1-ナフチルヘキシルオキシ、2-ナフチルヘキシルオキシ、3-ナフチルヘキシルオキシ、4-ナフチルヘキシルオキシ、5-ナフチルヘキシルオキシ、6-ナフチルヘキシルオキシ基が挙げられ、好適には、ベンジルオキシ基である。

【0029】上記式(1)のYにおける「式-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>」のR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の「炭素数4乃至14個のシクロアルキルアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル

メチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル；シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロオクチルエチル；シクロプロピルプロピル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルプロピル、シクロオクチルプロピル；シクロプロピルブチル、シクロブチルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロオクチルブチル；シクロプロピルペンチル、シクロブチルペンチル、シクロペンチルペンチル、シクロヘキシルペンチル、シクロヘプチルペンチル、シクロオクチルペンチル；シクロプロピルヘキシル、シクロブチルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシル、シクロヘプチルヘキシル、シクロオクチルヘキシル基が挙げられ、好適には、炭素数4乃至8個のものであり、さらに好適には、シクロプロピルメチル基である。

【0030】上記式(1)のYにおける「式-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>」のR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>の「炭素数4乃至14個のシクロアルキルアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルメチルオキシ、シクロブチルメチルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、シクロヘプチルメチルオキシ、シクロオクチルメチルオキシ；シクロプロピルエチルオキシ、シクロブチルエチルオキシ、シクロペンチルエチルオキシ、シクロヘキシルエチルオキシ、シクロヘプチルエチルオキシ、シクロオクチルエチルオキシ；シクロプロピルプロピルオキシ、シクロブチルプロピルオキシ、シクロペンチルプロピルオキシ、シクロヘキシルプロピルオキシ、シクロヘプチルプロピルオキシ、シクロオクチルプロピルオキシ；シクロプロピルブチルオキシ、シクロブチルブチルオキシ、シクロペンチルブチルオキシ、シクロヘキシルブチルオキシ、シクロヘプチルブチルオキシ、シクロオクチルブチルオキシ；シクロプロピルペンチルオキシ、シクロブチルペンチルオキシ、シクロペンチルペンチルオキシ、シクロヘキシルペンチルオキシ、シクロヘプチルペンチルオキシ、シクロオクチルペンチルオキシ；シクロプロピルヘキシルオキシ、シクロブチルヘキシルオキシ、シクロペンチルヘキシルオキシ、シクロヘキシルヘキシルオキシ、シクロヘプチルヘキシルオキシ、シクロオクチルヘキシルオキシ基が挙げられ、好適には、炭素数4乃至8個のものであり、さらに好適には、シクロプロピルメチルオキシ基である。

【0031】上記式(1)のYにおける「式-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>」のR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>の「炭素数1乃至6個のアルキル基」としては、例えば、前述と同様のものが挙げられ、好適には、メチル又はエチル基であり、さらに好適には、メチル基である。

【0032】上記式(1)のY中、好適な基は、式-CONHR<sup>3a</sup> (式中、R<sup>3a</sup>は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基又はテトラヒドロフラニルオキシ基を示す) 又は式-CONCH<sub>3</sub>R<sup>3b</sup> (式中、R<sup>3b</sup>は、炭素数1乃至6個のアルキル基又は炭素数1乃至6個のアルコキシ基を示す) であり、さらに好適には、式-CONHR<sup>3c</sup> (式中、R<sup>3c</sup>は、水素原子、ヒドロキシ基、メチル基、メトキシ基又はベンジル基を示す) 又は式-CONCH<sub>3</sub>R<sup>3d</sup> (式中、R<sup>3d</sup>は、メチル基又はメトキシ基を示す) であり、特に好適には、式-CONH<sub>2</sub>、式-CONHCH<sub>3</sub>、式-CONHOH又は式-CONCH<sub>3</sub>OC H<sub>3</sub>である。

【0033】本発明の化合物のうち好適なものは、

- 1) 「環A」が、無置換のベンゼン、メチルベンゼン、エチルベンゼン、メトキシベンゼン、エトキシベンゼン、無置換のチオフエン、メチルチオフエン、エチルチオフエン、メトキシチオフエン又はエトキシチオフエンである化合物、
- 2) 「環A」が、無置換のベンゼン環又は無置換のチオフエン環である化合物、
- 3) 「環A」が、無置換のベンゼン環である化合物、
- 4) Xが、式-CH=CH-、式-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、式-NHCO-又は式-CONH-である化合物、
- 5) Xが、式-CH=CH- (トランス体) 又は式-NHCO-である化合物、
- 6) nが、0である化合物、
- 7) R<sup>1</sup>が、メチル、エチル、メトキシ又はエトキシ基である化合物、
- 8) R<sup>1</sup>が、メトキシ基である化合物、
- 9) R<sup>2</sup>が、メチレン又はエチレン基である化合物、
- 10) R<sup>2</sup>が、メチレン基である化合物、
- 11) Yが、式-CONHR<sup>3a</sup> (式中、R<sup>3a</sup>は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基又はテトラヒドロフラニルオキシ基を示す) 又は式-CONCH<sub>3</sub>R<sup>3b</sup> (式中、R<sup>3b</sup>は、炭素数1乃至6個のアルキル基又は炭素数1乃至6個のアルコキシ基を示す) である化合物、
- 12) Yが、式-CONHR<sup>3c</sup> (式中、R<sup>3c</sup>は、水素原子、ヒドロキシ基、メチル基、メトキシ基又はベンジル基を示す) 又は式-CONCH<sub>3</sub>R<sup>3d</sup> (式中、R<sup>3d</sup>は、メチル基又はメトキシ基を示す) である化合物、
- 13) Yが、式-CONH<sub>2</sub>、式-CONHCH<sub>3</sub>、式-CONHOH又は式-CONCH<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>である化合物

を挙げることができる。

【0034】また、1)乃至3)から1を選択し、4)又は5)から1を選択し、6)を選択し、7)又は8)から1を選択し、9)又は10)から1を選択し、11)乃至13)から1を選択し、選択された2乃至6個を任意に組み合わせて得られる化合物もまた好適である。

【0035】本発明の化合物は、分子内に不斉炭素有することがあり、その場合、各々がR配位またはS配位である立体異性体が存在するが、その各々あるいはそれらの任意の割合の混合物のいずれも包含される。

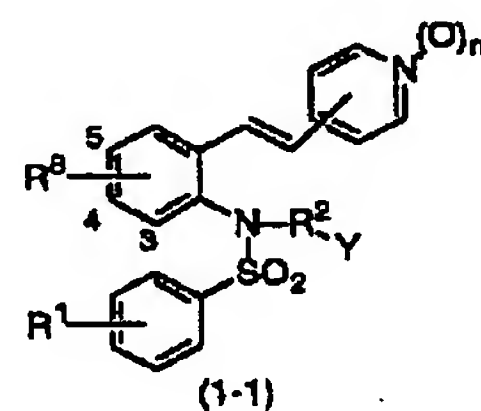
【0036】本発明の化合物は塩にすることができ、その塩も本発明に包含される。そのような塩としては、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸、りんご酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

【0037】又、本発明の化合物は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水がついたり、水和物となる場合があり、そのような塩も本発明に包含される。

【0038】本発明に含まれる具体的な化合物を、以下に例示するが、本発明は、これらに限定されるものではない。表1乃至6中、Meはメチル基を、Etはエチル基を、Bnはベンジル基を、di Me Oはジメトキシ基を、THFはテトラヒドロフラニル基を、c Prはシクロプロピル基を、c P nはシクロペンチル基を、4-Me O Phは4-メトキシフェニル基を表わす。

【0039】

【化3】



【0040】

【表1】

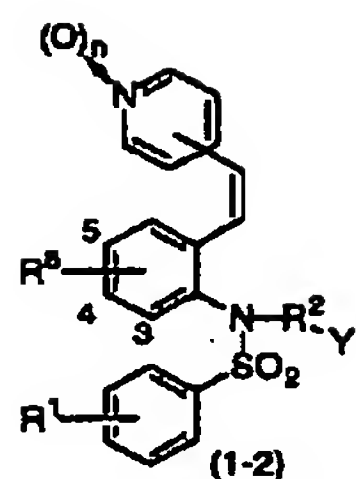
番号	ピリジン	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>8</sup>	Y
1-1	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-2	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-3	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH



1-4	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-5	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHMe
1-6	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHMe
1-7	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONMe <sub>2</sub>
1-8	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONMe <sub>2</sub>
1-9	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOMe
1-10	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOMe
1-11	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHBn
1-12	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHBn
1-13	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHPh
1-14	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHPh
1-15	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOBn
1-16	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOBn
1-17	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOCH <sub>2</sub> -4-MeOPh
1-18	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOCH <sub>2</sub> -4-MeOPh
1-19	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONMeOMe
1-20	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONMeOMe
1-21	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOTHF
1-22	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOTHF
1-23	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHcPn
1-24	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHcPn
1-25	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHCH <sub>2</sub> cPn
1-26	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHCH <sub>2</sub> cPn
1-27	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOPh
1-28	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOPh
1-29	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOcPn
1-30	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOcPn
1-31	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOCH <sub>2</sub> cPr
1-32	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOCH <sub>2</sub> cPr
1-33	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CN
1-34	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CN
1-35	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
1-36	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
1-37	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	SO <sub>2</sub> NHMe
1-38	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	SO <sub>2</sub> NHMe
1-39	4-	1	4-OMe	CHMe	H	CONHOH
1-40	4-	0	4-OMe	CHMe	H	CONHOH
1-41	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	5-Me	CONH <sub>2</sub>
1-42	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	5-Me	CONH <sub>2</sub>
1-43	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	5-Me	CONHOH
1-44	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	5-Me	CONHOH
1-45	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	3-OMe	CONH <sub>2</sub>
1-46	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	3-OMe	CONH <sub>2</sub>
1-47	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	3-OMe	CONHOH
1-48	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	3-OMe	CONHOH
1-49	4-	1	4-NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-50	4-	0	4-NO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-51	4-	1	4-Me	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-52	4-	0	4-Me	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-53	4-	1	4-Br	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH



1-54	4-	0	4-Br	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-55	4-	1	4-Br	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-56	4-	0	4-Br	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-57	4-	1	3,4-diMeO	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-58	4-	0	3,4-diMeO	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-59	4-	1	2,5-diMeO	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-60	4-	0	2,5-diMeO	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-61	3-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-62	3-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-63	3-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-64	3-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-65	2-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-66	2-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-67	2-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-68	2-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-69	4-	1	4-CN	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-70	4-	0	4-CN	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-71	4-	1	4-CN	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-72	4-	0	4-CN	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-73	4-	1	4-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-74	4-	0	4-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-75	4-	1	4-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-76	4-	0	4-NH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-77	4-	1	4-NHSO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-78	4-	0	4-NHSO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-79	4-	1	4-NHSO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-80	4-	0	4-NHSO <sub>2</sub> Me	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-81	4-	1	4-Cl	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-82	4-	0	4-Cl	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-83	4-	1	4-Cl	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-84	4-	0	4-Cl	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-85	4-	1	H	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-86	4-	0	H	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-87	4-	1	H	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-88	4-	0	H	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-89	4-	1	4-Et	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-90	4-	0	4-Et	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-91	4-	1	4-Et	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-92	4-	0	4-Et	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-93	4-	1	4-Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-94	4-	0	4-Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
1-95	4-	1	4-Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-96	4-	0	4-Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
1-97	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	4-OMe	CONH <sub>2</sub>
1-98	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	4-OMe	CONH <sub>2</sub>
1-99	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	4-OMe	CONHOH
1-100	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	4-OMe	CONHOH



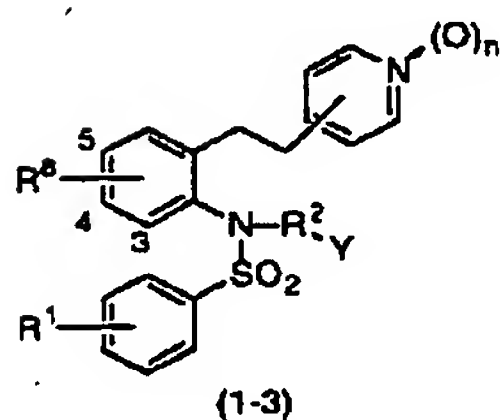
【0042】

【表2】

番号	ピリジン	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	Y
2-1	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
2-2	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
2-3	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
2-4	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
2-5	3-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
2-6	3-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
2-7	3-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
2-8	3-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
2-9	2-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
2-10	2-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
2-11	2-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
2-12	2-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH

【0043】

【化5】



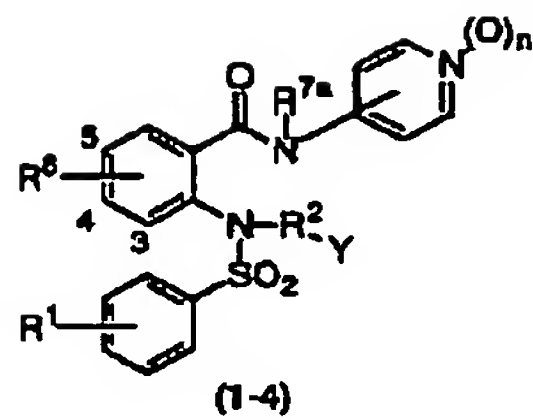
【0044】

【表3】

番号	ピリジン	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	Y
3-1	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
3-2	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
3-3	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
3-4	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
3-5	3-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
3-6	3-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
3-7	3-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
3-8	3-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
3-9	2-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
3-10	2-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONH <sub>2</sub>
3-11	2-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
3-12	2-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHOH
3-13	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHMe
3-14	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	CONHMe

【0045】

【化6】



【 0 0 4 6 】

【 表 4 】

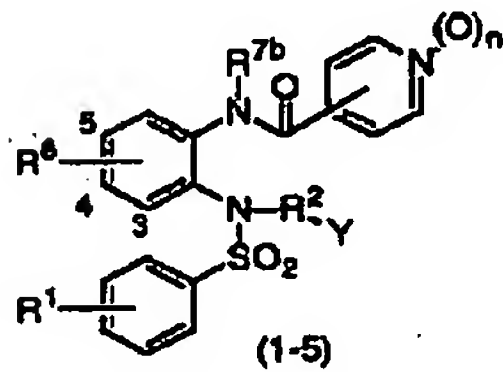
番号	ピリジン	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7a</sup>	R <sup>8</sup>	Y
4-1	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONH <sub>2</sub>
4-2	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONH <sub>2</sub>
4-3	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONHOH
4-4	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONHOH
4-5	3-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONH <sub>2</sub>
4-6	3-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONH <sub>2</sub>
4-7	3-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONHOH
4-8	3-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONHOH
4-9	2-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONH <sub>2</sub>
4-10	2-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONH <sub>2</sub>
4-11	2-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONHOH
4-12	2-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONHOH
4-13	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	Me	H	CONH <sub>2</sub>
4-14	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	Me	H	CONH <sub>2</sub>

【 0 0 4 7 】

【 化 7 】

【 0 0 4 8 】

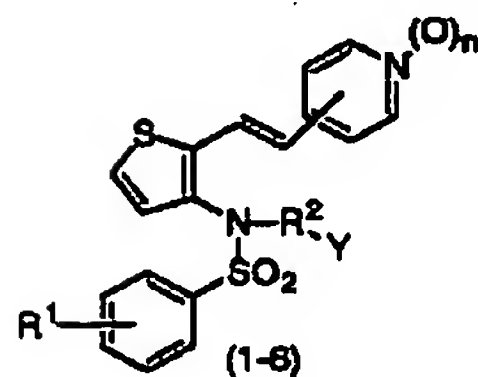
【 表 5 】



番号	ピリジン	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7b</sup>	R <sup>8</sup>	Y
5-1	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONH <sub>2</sub>
5-2	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONH <sub>2</sub>
5-3	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONHOH
5-4	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONHOH
5-5	3-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONH <sub>2</sub>
5-6	3-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONH <sub>2</sub>
5-7	3-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONHOH
5-8	3-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONHOH
5-9	2-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONH <sub>2</sub>
5-10	2-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONH <sub>2</sub>
5-11	2-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONHOH
5-12	2-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONHOH
5-13	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	Me	H	CONH <sub>2</sub>
5-14	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	Me	H	CONH <sub>2</sub>
5-15	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	H	H	CONHMe

5-16      4-      0      4-OMe      CH<sub>2</sub>      H      H      CONHMe

【0049】  
【化8】



【0050】  
【表6】

番号	ピリジン	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y
6-1	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
6-2	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
6-3	4-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	CONHOH
6-4	4-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	CONHOH
6-5	3-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
6-6	3-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
6-7	3-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	CONHOH
6-8	3-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	CONHOH
6-9	2-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
6-10	2-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	CONH <sub>2</sub>
6-11	2-	1	4-OMe	CH <sub>2</sub>	CONHOH
6-12	2-	0	4-OMe	CH <sub>2</sub>	CONHOH

上記表1乃至6中、好適な化合物は、化合物番号1-1、1-2、1-4、1-5、1-6、1-20、5-1、5-2、5-4、5-15及び5-16であり、さらに好適な化合物は、(E)-4-(2-(2-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(1-2)、(E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(1-4)、(E)-4-(2-(2-(N-(メチルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(1-6)、4-(2-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン(5-2)、4-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミ

ノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン(5-4)及び4-(2-(N-(メチルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン(5-16)である。

【0051】

【発明の実施の形態】以下に、本発明の化合物の製造方法を説明する。

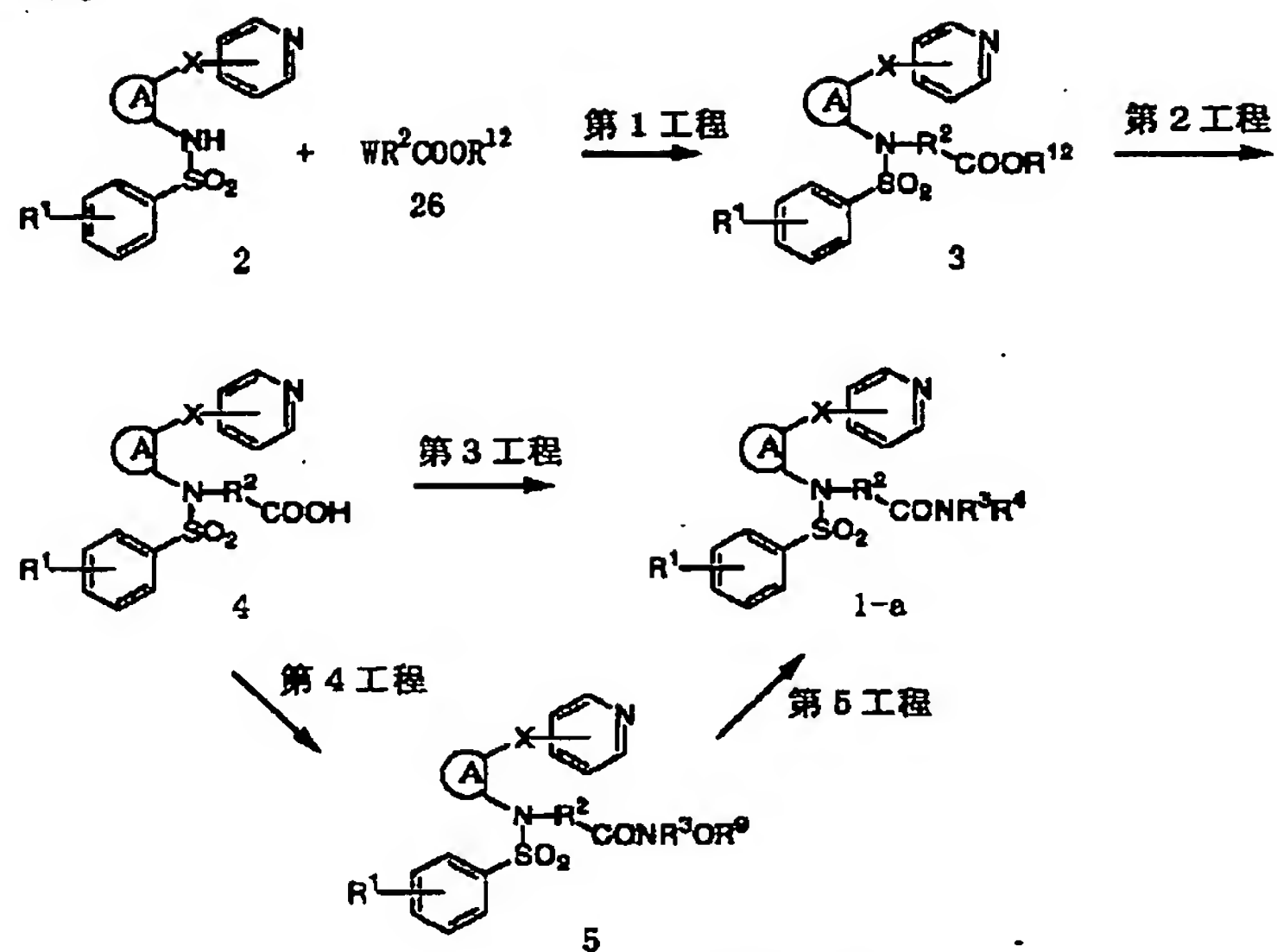
【0052】本発明の化合物(1)は、下記A乃至Cの工程表に従い、製造することができる。また、出発物質又は中間体となる化合物は、下記D乃至Iの工程表に従い、製造することができる。

【0053】

【化9】



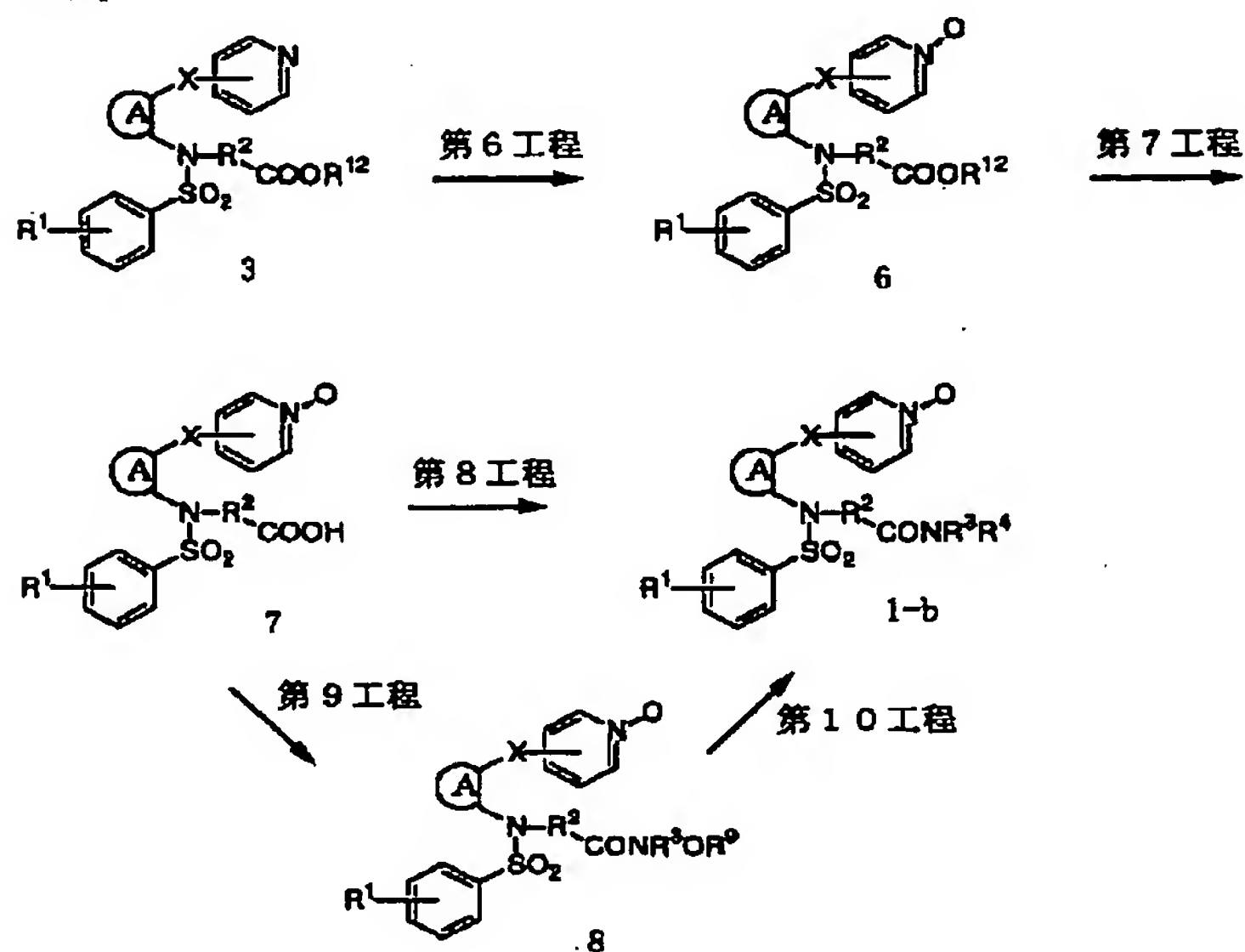
[A工程]



【0054】

【化10】

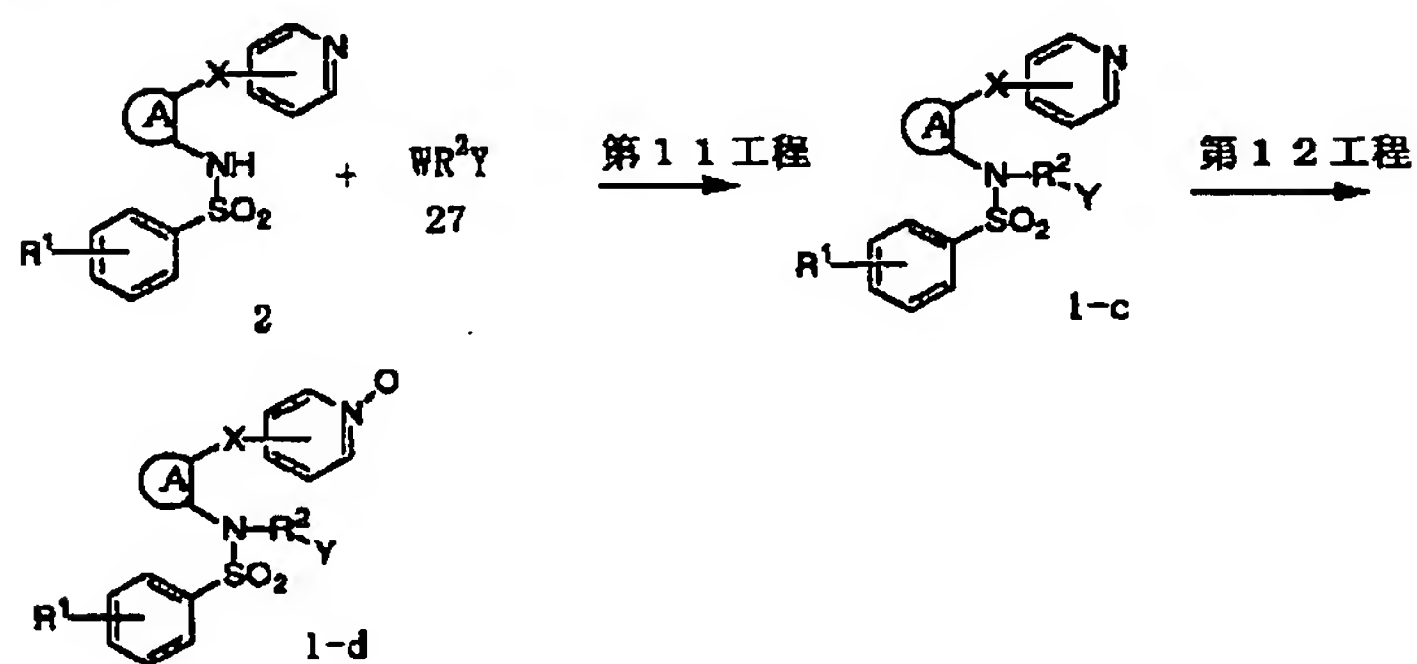
[B工程]



【0055】

【化11】

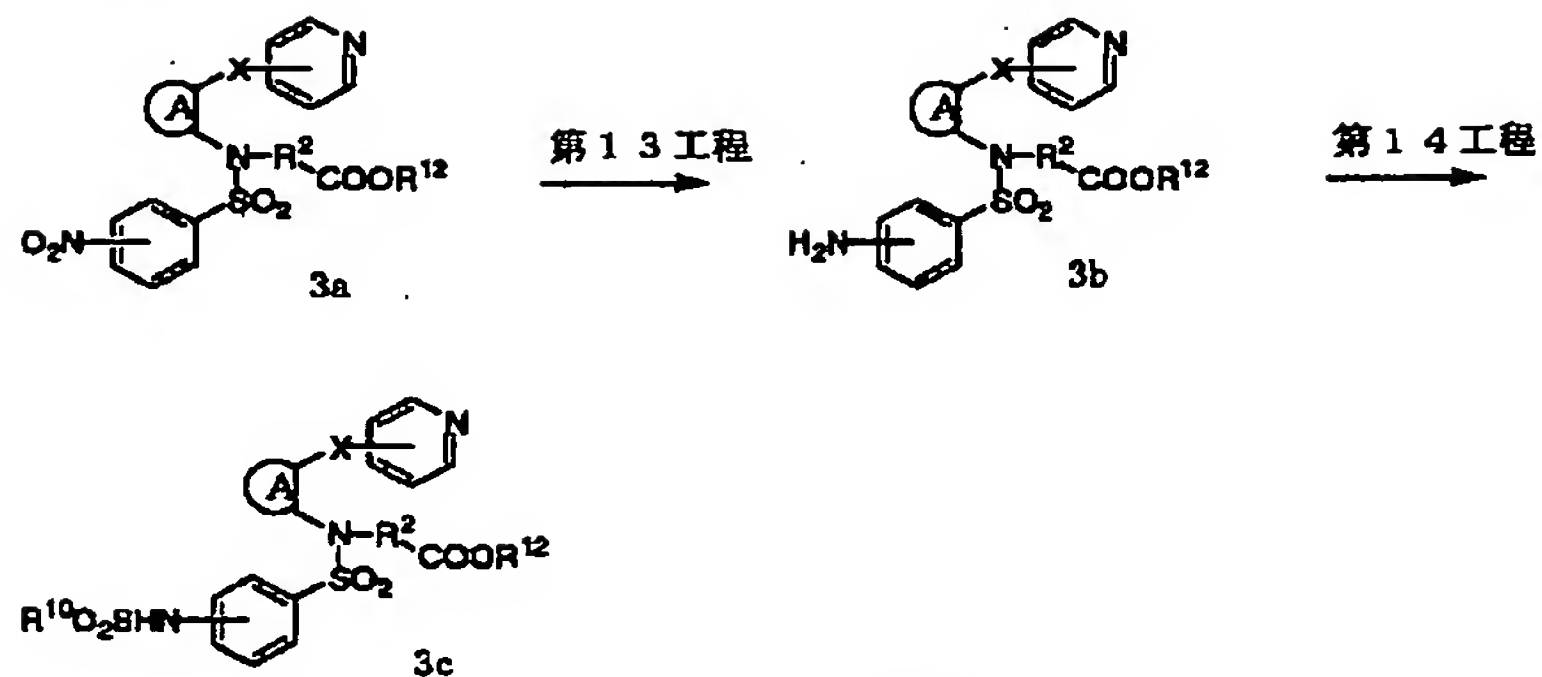
[C工程]



【0056】

【化12】

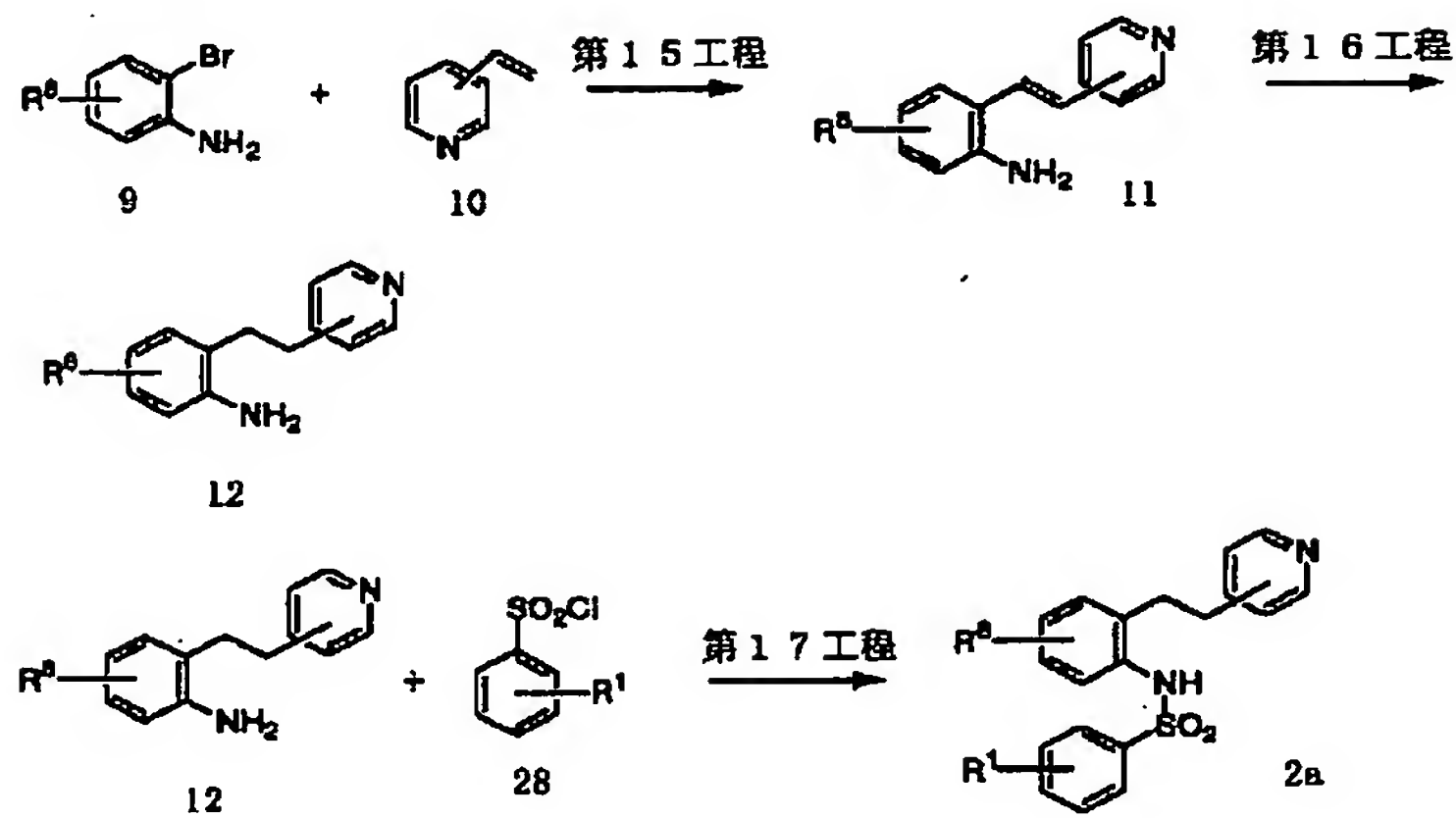
[D工程]



【0057】

【化13】

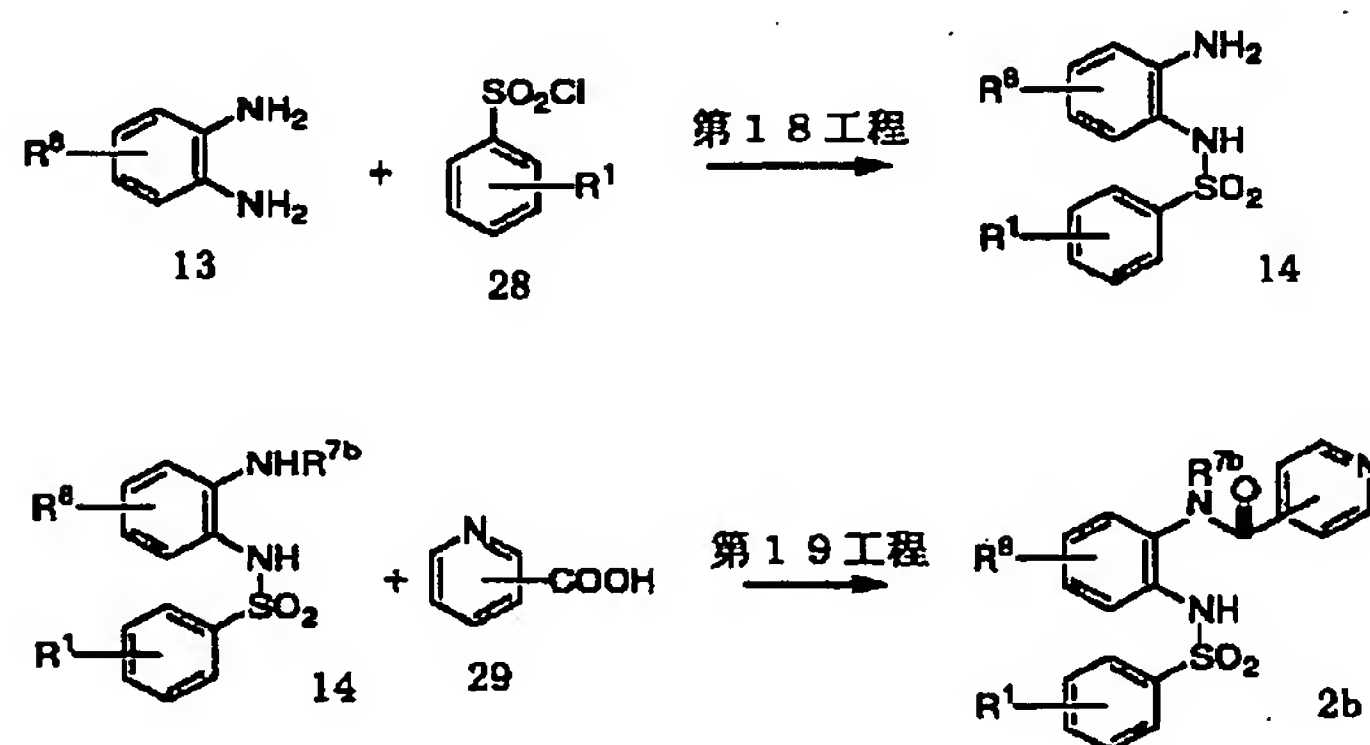
[E工程]



【0058】

【化14】

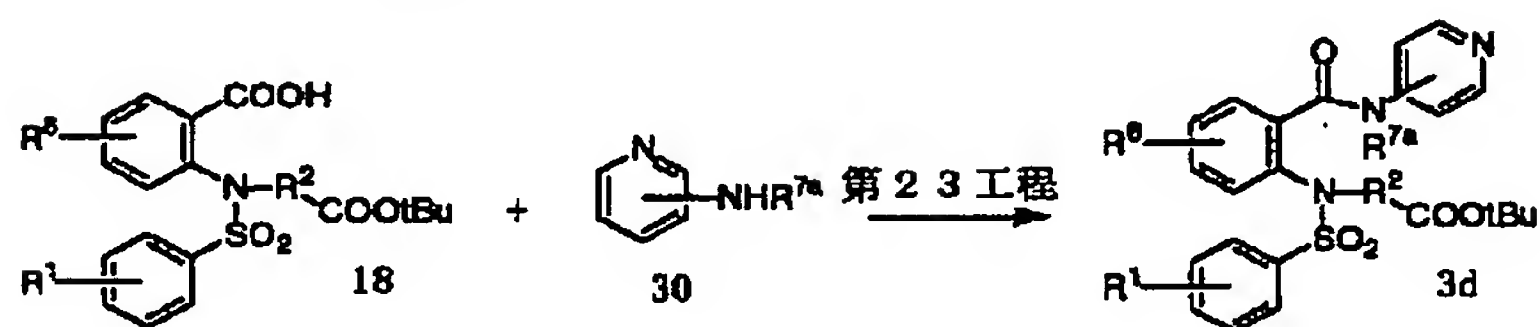
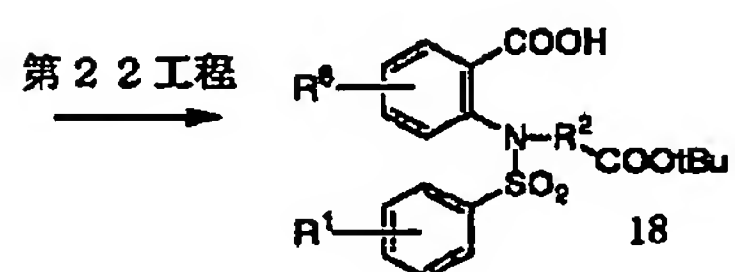
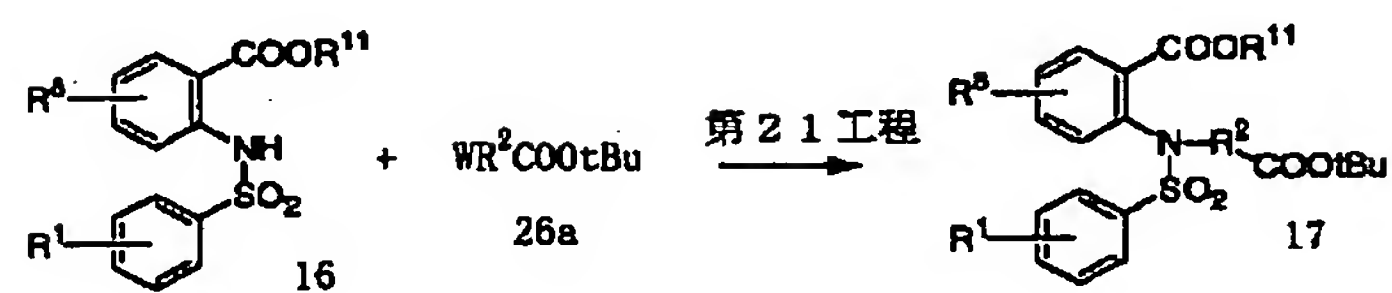
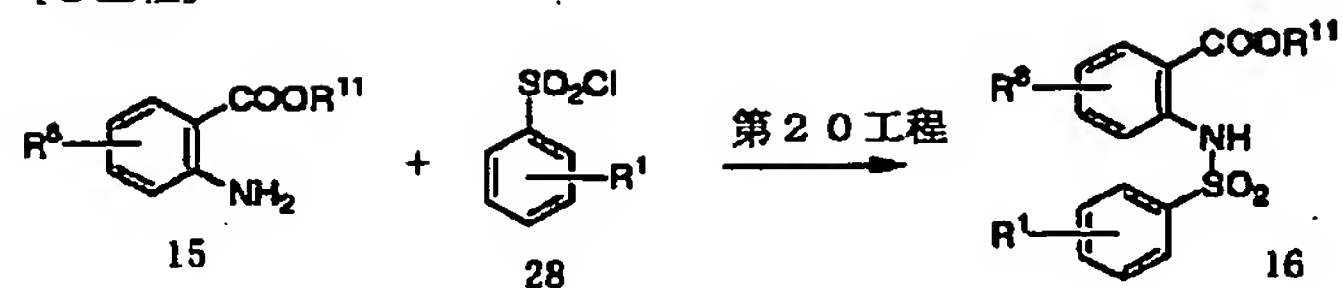
[F工程]



【0059】

【化15】

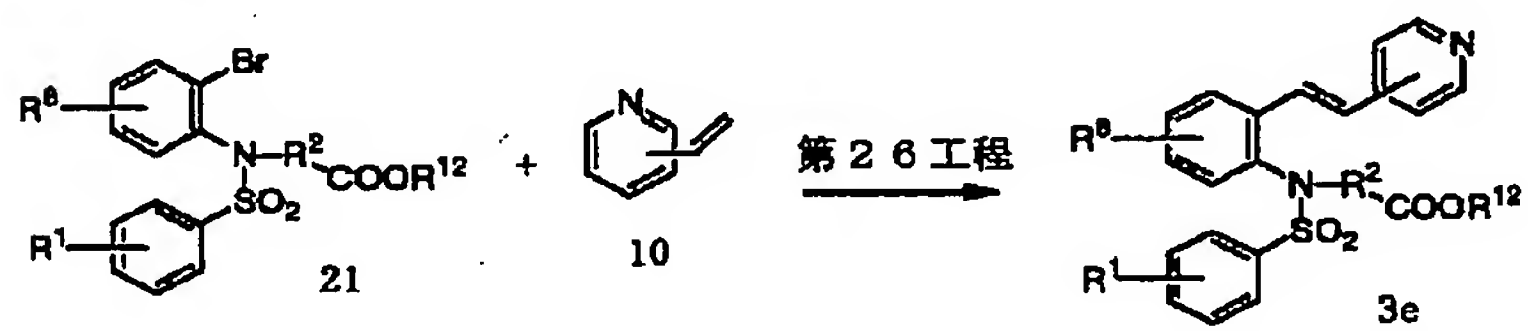
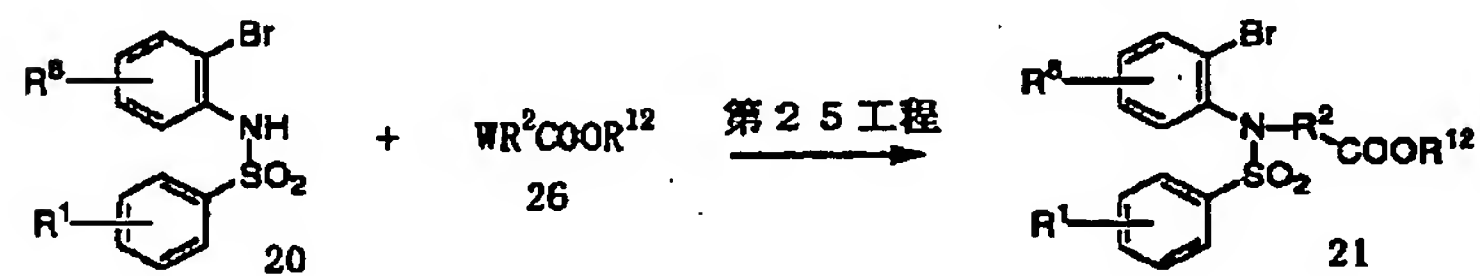
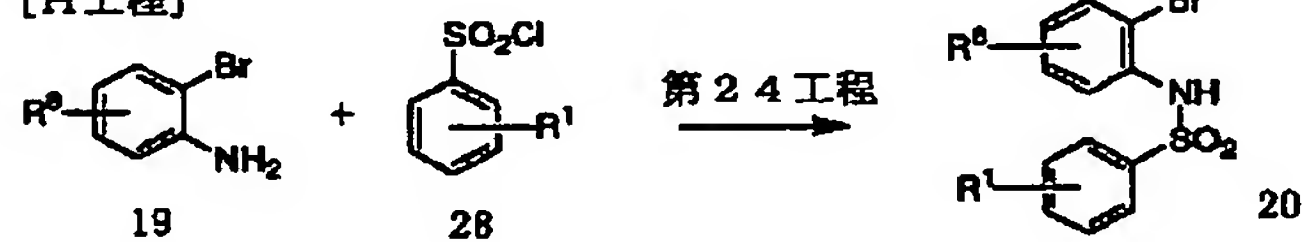
## [G工程]



【0060】

【化16】

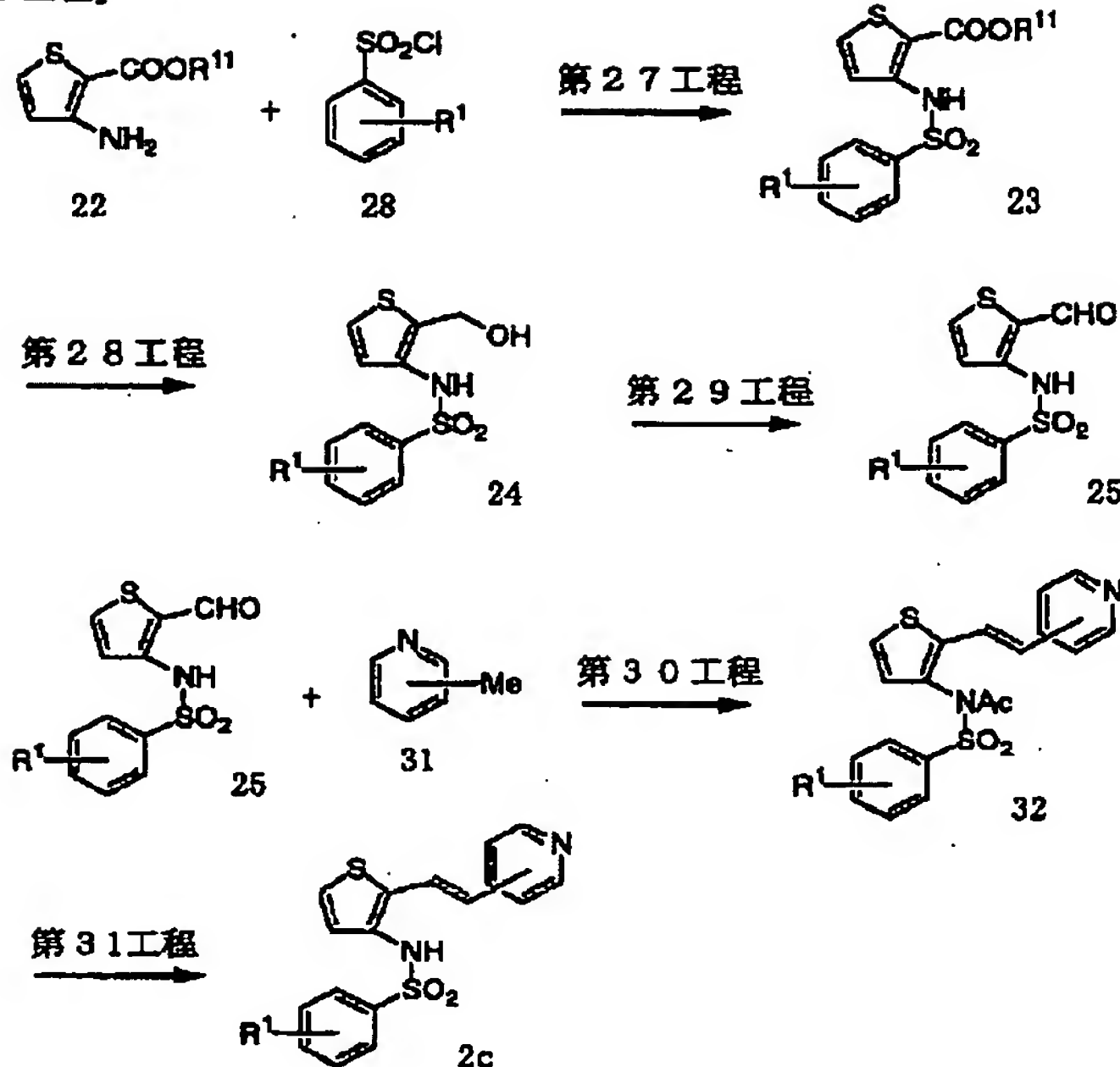
## [H工程]



【0061】

【化17】

## 【1工程】



【0062】上記工程表中、環A、X、Y、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7a</sup>及びR<sup>7b</sup>は、前述のものと同意義を示し、R<sup>8</sup>は、炭素数1乃至6個のアルキル基、炭素数1乃至6個のアルコキシ基及びハロゲノ基を示し、R<sup>9</sup>は、水酸基の保護基を示し、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は炭素数1乃至6個のアルキル基を示し、Wは、ハロゲノ基を示す。

## 【0063】＜A工程＞

## (第1工程) アルキル化

本工程は、化合物(2)とアルキルハライド(26)から化合物(3)を合成する工程である。すなわち、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(2)にアルキルハライド(26)を反応させ、化合物(3)を得る方法である。

【0064】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；N，N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N，N-ジメチルアセトアミド(DMA)のようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類があげられ、特に好適には、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドのようなアミド類である。

【0065】使用される塩基としては、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドのようなリチウムアミド類；水素化ナトリウム、水

素化カリウムのようなアルカリ金属の水素化物；炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩があげられ、好適には、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩である。

【0066】反応温度は、化合物、塩基、溶剤等により変化するが、通常-20℃乃至40℃であり、好適には、0℃乃至30℃であり、反応時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常1乃至24時間であり、好適には、1乃至5時間である。

【0067】反応終了後、例えば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を水続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

## 【0068】(第2工程) 加水分解

本工程は、化合物(3)から化合物(4)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、化合物(3)を、酸又は塩基で加水分解して、化合物(4)を得る方法である。

## ①酸で加水分解する場合

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類があげられ、特に好適には、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類である。

【0069】使用される酸としては、トリフルオロ酢酸



のようなカルボン酸； $\rho$ -トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；塩酸などの無機酸などがあげられ、好適には、トリフルオロ酢酸である。

【0070】反応温度は、化合物、溶剤等により変化するが、通常0乃至40℃であり、好適には、10乃至30℃であり、反応時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常1乃至224時間であり、好適には、1乃至5時間である。

【0071】反応終了後、例えば、減圧下、溶剤及び酸を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### ②塩基で加水分解する場合

使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、好適には、メタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；水及びそれらの混合溶剤があげられ、特に好適には、メタノール、エタノールのようなアルコール類と水との混合溶剤である。

【0072】使用される塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルキル金属の水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルキル金属の炭酸塩があげられ、好適には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルキル金属の水酸化物である。

【0073】反応温度は、化合物、溶剤等により変化するが、通常0乃至40℃であり、好適には、10乃至30℃であり、反応時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常1乃至24時間であり、好適には、1乃至10時間である。

【0074】反応終了後、例えば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、例えば、ベンゼン、エーテル、ジクロロメタンなどで洗浄した後、水層を塩酸酸性とし、水と混和しない溶剤、例えば、ベンゼン、酢酸エチル、ジクロロメタンなどで抽出し、抽出液を、水、続いて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### 【0075】(第3工程) 縮合

本工程は、化合物(4)から化合物(1-a)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、化合物(4)を、塩基及び縮合剤の存在下、 $\text{HNR}^3\text{R}^4$ を反応させて、化合物(1-a)を得る方法である。

【0076】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類

があげられ、特に好適には、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類である。

【0077】使用される塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 $N$ -メチルモルホリン、ピリジン、 $N,N$ -ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンのような有機塩基類があげられ、好適には、トリエチルアミン、 $N$ -メチルモルホリンである。

【0078】使用される縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、 $N$ -エチル- $N'$ -ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(WSC)のようなカルボジイミド類；カルボニルジイミダゾール、ジスクシンイミジルカーボネートのような炭酸誘導体；オキザリルクロライド、チオニルクロライドのような酸塩化物があげられ、好適には、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、 $N$ -エチル- $N'$ -ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(WSC)のようなカルボジイミド類である。

【0079】縮合剤として、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、 $N$ -エチル- $N'$ -ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(WSC)のようなカルボジイミド類を用いるときには、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールと一緒に用いることができる。

【0080】反応温度は、化合物、溶剤等により変化するが、通常0乃至40℃であり、好適には、10乃至30℃であり、反応時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常1乃至24時間であり、好適には1乃至5時間である。

【0081】反応終了後、例えば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、例えば、ベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を、水、続いて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### 【0082】(第4工程) 縮合

本工程は、化合物(4)から化合物(5)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、化合物(4)を、塩基及び縮合剤の存在下、 $\text{HNR}^3\text{OR}^9$ を反応させ、化合物(5)を得る方法であり、第3工程と同様の方法で行うことができる。

#### 【0083】(第5工程) 脱保護

本工程は、化合物(5)から化合物(1-a)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、化合物(5)を、一般的な脱保護条件で脱保護し、化合物(1-a)を得る方法である。

【0084】例えば、 $\text{R}^9$ がテトラヒドロフラン基である場合、不活性溶剤中、化合物(5)を、酸で処理して化合物(1-a)を得る方法である。

【0085】使用される溶剤としては、反応を阻害せ

ず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノールなどのアルコール類があげられ、特に好適には、メタノール、エタノールなどのアルコール類である。使用される酸としては、トリフルオロ酢酸のようなカルボン酸；p-トルエンスルホン酸・1水和物、ピリジニウムp-トルエンスルホネートのようなスルホン酸あるいはスルホン酸塩；塩酸などの無機酸などがあげられ、好適にはp-トルエンスルホン酸・1水和物、ピリジニウムp-トルエンスルホネートのようなスルホン酸あるいはスルホン酸塩である。

【0086】反応温度は、化合物、溶剤等により変化するが、通常0乃至100℃であり、好適には10乃至60℃であり、反応時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常1乃至48時間であり、好適には、1乃至20時間である。

【0087】反応終了後、例えば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を、水、続いて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### 【0088】<B工程>

##### (第6工程) 酸化

本工程は、化合物(3)から化合物(6)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、化合物(3)を酸化剤で処理して化合物(6)を得る方法である。

【0089】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類があげられ、特に好適には、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類である。

【0090】使用される酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸、過酢酸のような過酸；ジメチルジオキシランのようなパーオキサイド；過酸化水素水などがあげられ、好適には、m-クロロ過安息香酸、過酢酸のような過酸である。

【0091】反応温度は、化合物、溶剤等により変化するが、通常0乃至40℃であり、好適には、10乃至30℃であり、反応時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常1乃至24時間であり、好適には、1乃至5時間である。

【0092】反応終了後、例えば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、例えばベンゼン、エーテル、酢酸

エチルなどで抽出し、抽出液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、続いて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### 【0093】(第7工程) 加水分解

本工程は、化合物(6)から化合物(7)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、化合物(6)を酸又は塩基で処理して、化合物(7)を得る方法であり、第2工程と同様の方法で行うことができる。

#### 【0094】(第8工程) 縮合

本工程は、化合物(7)から化合物(1-b)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、化合物(7)を、塩基及び縮合剤の存在下、 $\text{HNR}^3\text{R}^4$ を反応させ、化合物(1-b)を得る方法であり、第3工程と同様の方法で行うことができる。

#### 【0095】(第9工程) 縮合

本工程は、化合物(7)から化合物(8)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、化合物(7)を、塩基及び縮合剤の存在下、 $\text{HNR}^3\text{OR}^9$ を反応させ、化合物(8)を得る方法であり、第3工程と同様の方法で行うことができる。

#### 【0096】(第10工程) 脱保護

本工程は、化合物(8)から化合物(1-b)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、化合物(8)を、一般的な脱保護条件で脱保護し、化合物(1-b)を得る方法であり、第5工程と同様の方法で行うことができる。

#### 【0097】<C工程>

##### (第11工程) アルキル化

本工程は化合物(2)とアルキルハライド(27)から化合物(1-c)を合成する工程である。すなわち、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(2)にアルキルハライド(27)を反応させ、化合物(1-c)を得る方法であり、第1工程と同様の方法で行うことができる。

#### 【0098】(第12工程) 酸化

本工程は、化合物(1-c)から化合物(1-d)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、化合物(1-c)を酸化剤で処理して、化合物(1-d)を得る方法であり、第6工程と同様の方法で行うことができる。

#### 【0099】<D工程>

##### (第13工程) 還元

本工程は、化合物(3a)から化合物(3b)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、化合物(3a)を還元剤で処理して、化合物(3b)を得る方法である。

【0100】使用される還元剤としては、鉄、亜鉛のような金属があげられ、所望により、塩化アンモニウムのような塩を共存させることができる。



【0101】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、メタノール、エタノールのようなアルコール類；酢酸のようなカルボン酸類；ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類；水などがあげられ、特に好適には、還元剤が、鉄の場合には、メタノール、エタノールのようなアルコール類と水との混合溶剤であり、還元剤が亜鉛の場合には、酢酸のようなカルボン酸類である。

【0102】反応温度は、化合物、溶剤等により変化するが、通常-20乃至100℃であり、好適には、0乃至80℃であり、反応時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常1乃至24時間であり、好適には、1乃至5時間である。

【0103】反応終了後、例えば、不溶物を濾過して除き、減圧下、溶剤を留去し、残渣を水と混和しない溶剤、例えば、ベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、続いて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

【0104】(第14工程) スルホニル化  
本工程は、化合物(3b)から化合物(3c)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(3b)にスルホニルクロリドを反応させ、化合物(3c)を得る方法である。

【0105】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(N,N'-ジメチル-N,N'-プロピレンウレア、DMPU)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)のようなアミド類があげられ、特に好適には、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類である。

【0106】使用される塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エンのような有機塩基類があげられ、好適には、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンである。

【0107】反応温度は、化合物、塩基、溶剤等により変化するが、通常-20℃乃至40℃であり、好適に

は、0℃乃至30℃であり、反応時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常1乃至24時間であり、好適には、1乃至5時間である。

【0108】反応終了後、例えば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を、水、続いて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

【0109】<E工程>

(第15工程) Heck反応

本工程は、化合物(9)と化合物(10)から化合物(11)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、パラジウム触媒及びホスフィン存在下、化合物(9)と化合物(10)を反応させ、化合物(11)を得る方法である。

【0110】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、好適には、トリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基である。

【0111】使用されるパラジウム触媒としては、酢酸パラジウム、塩化パラジウムなどがあげられ、好適には、酢酸パラジウムである。

【0112】使用されるホスフィンとしては、トリフェニルホスフィン、トリオートリルホスフィンなどがあげられ、好適には、トリオートリルホスフィンである。

【0113】反応温度は、化合物、触媒、溶剤等により変化するが、通常20℃乃至150℃であり、好適には、80℃乃至100℃であり、反応時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常1乃至24時間であり、好適には、1乃至12時間である。

【0114】反応終了後、例えば、反応液を水及び水と混和しない溶剤、例えば、ベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどに注ぎ、不溶物をろ取することによって得られる。さらに、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

【0115】(第16工程) 還元

本工程は、化合物(11)から化合物(12)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、化合物(11)を還元剤で処理して、化合物(12)を得る方法であり、第13工程と同様の方法で行うことができる。

【0116】(第17工程) スルホニル化

本工程は、化合物(12)とスルホニルクロリド(28)から化合物(2a)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(12)にスルホニルクロリド(28)を反応させ、化合物(2a)を得る方法である。

【0117】使用される溶剤としては、反応を阻害せ

ず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；DMF、DMAのようなアミド類があげられ、特に好適には、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類である。

【0118】使用される塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンのような有機塩基類があげられ、好適にはピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンである。

【0119】反応温度は、化合物、塩基、溶剤等により変化するが、通常-20℃乃至40℃であり、好適には、0℃乃至30℃であり、反応時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常1乃至24時間であり、好適には、1乃至5時間である。

【0120】反応終了後、例えば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を、水、続いて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### 【0121】<F工程>

##### (第18工程) スルホニル化

本工程は、化合物(13)とスルホニルクロリド(28)から化合物(14)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(13)にスルホニルクロリド(28)を反応させ、化合物(14)を得る方法であり、第17工程と同様の方法で行うことができる。

##### 【0122】(第19工程) アシル化

本工程は、化合物(14)とピリジンカルボン酸(29)から化合物(2b)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、縮合剤及び塩基の存在下、化合物(14)にピリジンカルボン酸(29)を反応させ、化合物(2b)を得る方法である。

【0123】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類があげられ、特に好適には、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類である。

【0124】使用される塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンのような有機塩基類があげられ、好適には、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンである。

【0125】使用される縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-エチル-N'-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(WSC)のようなカルボジイミド類；カルボニルジイミダゾール、ジスクシンイミジルカーボネートのような炭酸誘導体；オキサリルクロライド、チオニルクロライドのような酸塩化物があげられ、好適には、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-エチル-N'-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(WSC)のようなカルボジイミド類である。

【0126】縮合剤として、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-エチル-N'-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(WSC)のようなカルボジイミド類を用いるときには、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールと一緒に用いることができる。

【0127】反応温度は、化合物、溶剤等により変化するが、通常0乃至40℃であり、好適には、10乃至30℃であり、反応時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常1乃至24時間であり、好適には、1乃至5時間である。

【0128】反応終了後、例えば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、例えば、ベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を水続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### 【0129】<G工程>

##### (第20工程) スルホニル化

本工程は、化合物(15)とスルホニルクロリド(28)から化合物(16)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(15)にスルホニルクロリド(28)を反応させ、化合物(16)を得る方法であり、第17工程と同様の方法で行うことができる。

##### 【0130】(第21工程) アルキル化

本工程は、化合物(16)とアルキルハライド(26a)から化合物(17)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(16)にアルキルハライド(26a)を作用させ、化合物(16)を得る方法であり、第1工程と同様の方法で行うことができる。

##### 【0131】(第22工程) 加水分解

本工程は、化合物(17)から化合物(18)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、化合物(1



7)を塩基で加水分解し、化合物(18)を得る方法である。

【0132】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、メタノール、エタノールのようなアルコール類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドのようなアミド類；ジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類；水及びそれらの混合溶剤があげられ、特に好適には、メタノール、エタノール等のアルコール類と水との混合溶剤である。

【0133】使用される塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルキル金属の水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルキル金属の炭酸塩などがあげられ、好適には水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルキル金属の水酸化物である。

【0134】反応温度は、化合物、溶剤等により変化するが、通常0乃至40℃であり、好適には、10乃至30℃であり、反応時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常1乃至24時間であり、好適には、1乃至5時間である。

【0135】反応終了後、例えば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、例えば、ベンゼン、エーテル、ジクロロメタンなどで洗浄した後、水層を塩酸酸性とし、水と混和しない溶剤、例えばベンゼン、酢酸エチル、ジクロロメタンなどで抽出し、抽出液を水続いて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

【0136】(第23工程) アミド化  
本工程は、化合物(18)とアミノピリジン(30)から化合物(3d)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、縮合剤及び塩基の存在下、化合物(18)にアミノピリジン(30)を反応させ、化合物(3d)を得る方法である。

【0137】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類があげられ、特に好適には、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類である。

【0138】使用される塩基としては、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、N，N-ジメチルアミノピリジン、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エンのような有機塩基類があげられ、好適には、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンである。

【0139】使用される縮合剤としては、ジシクロヘキ

シルカルボジイミド(DCC)、N-エチル-N'-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(WSC)のようなカルボジイミド類；カルボニルジイミダゾール、ジスクシンイミジルカーボネートのような炭酸誘導体；オキザリルクロライド、チオニルクロライドのような酸塩化物；ジエチルリン酸シアニド、ジフェニルリン酸アジドのようなリン酸誘導体などがあげられ、好適には、ジエチルリン酸シアニド、ジフェニルリン酸アジドのようなリン酸誘導体である。

【0140】縮合剤として、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-エチル-N'-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(WSC)のようなカルボジイミド類を用いるときには、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールと一緒に用いることができる。

【0141】反応温度は、化合物、溶剤等により変化するが、通常0乃至40℃であり、好適には10乃至30℃であり、反応時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常1乃至24時間であり、好適には、1乃至5時間である。

【0142】反応終了後、例えば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、例えば、ベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を、水、続いて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

【0143】<H工程>

(第24工程) スルホニル化

本工程は、化合物(19)とスルホニルクロリド(28)から化合物(20)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(19)にスルホニルクロリド(28)を反応させ、化合物(20)を得る方法であり、第17工程と同様の方法で行うことができる。

【0144】(第25工程) アルキル化

本工程は、化合物(20)とアルキルハライド(26)から化合物(21)を合成する工程である。すなわち、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(20)にアルキルハライド(26)を反応させ、化合物(21)を得る方法であり、第1工程と同様の方法で行うことができる。

【0145】(第26工程) Heck反応

本工程は、化合物(21)と化合物(10)から化合物(3e)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、パラジウム触媒及びホスフィン存在下、化合物(21)と化合物(10)を反応させ、化合物(3e)を得る方法であり、第15工程と同様の方法で行うことができる。

【0146】<I工程>

(第27工程) スルホニル化

本工程は、化合物(22)とスルホニルクロリド(28)から化合物(23)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(22)にスルホニルクロリド(28)を反応させ、化合物(23)を得る方法であり、第17工程と同様の方法で行うことができる。

#### 【0147】(第28工程) 還元

本工程は、化合物(23)から化合物(24)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、化合物(23)に還元剤を反応させ、化合物(24)を得る方法である。

【0148】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類があげられ、特に好適には、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類である。

【0149】使用される還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムのような水素化物があげられる。

【0150】反応温度は、化合物、溶剤等により変化するが、通常-78乃至40℃であり、好適には、-10乃至30℃であり、反応時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常1乃至24時間であり、好適には、1乃至5時間である。

【0151】反応終了後、例えば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、例えば、ベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を、水、続いて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### 【0152】(第29工程) 酸化

本工程は、化合物(24)から化合物(25)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、化合物(24)に酸化剤を反応させ、化合物(25)を得る方法である。

【0153】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチルのようなエステル類があげられ、特に好適には、酢酸メチル、酢酸エチルのようなエステル類である。

【0154】使用される酸化剤としては、二酸化マンガ、二クロム酸ピリジニウム、クロロクロム酸ピリジニウムがあげられ、好適には二酸化マンガがあげられる。

【0155】反応温度は、化合物、溶剤等により変化するが、通常0乃至40℃であり、好適には、10乃至30℃であり、反応時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常1乃至24時間であり、好適には、1乃至10時間である。

【0156】反応終了後、例えば、不溶物を濾過し、ろ液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を、水、続いて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### 【0157】(第30工程) 縮合

本工程は、化合物(25)と化合物(31)から化合物(32)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、酸の存在下、化合物(25)に化合物(31)を反応させ、化合物(32)を得る方法である。

【0158】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；無水酢酸のような酸無水物類があげられ、特に好適には、無水酢酸のような酸無水物類である。

【0159】使用される酸としては、塩酸のような鉱酸；酢酸のようなカルボン酸；無水酢酸のような酸無水物；塩化亜鉛などのルイス酸などがあげられ、好適には無水酢酸があげられる。

【0160】反応温度は、化合物、溶剤等により変化するが、通常0乃至200℃であり、好適には、10乃至150℃であり、反応時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常30分乃至24時間であり、好適には、1乃至10時間である。

【0161】反応終了後、例えば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、例えば、ベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を、水、続いて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

#### 【0162】(第31工程) 加水分解

本工程は、化合物(32)から化合物(2c)を製造する工程である。すなわち、不活性溶剤中、化合物(32)を酸または塩基で処理し、化合物(2c)を得る方法である。



【0163】使用される溶剤としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば、特に限定はないが、好適には、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類があげられ、特に好適には、ジエチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類である。

【0164】使用される酸としては、塩酸のような鉱酸；トリフルオロメタンスルホン酸のようなスルホン酸などがあげられ、好適には、塩酸があげられる。

【0165】使用される塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルキル金属の水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルキル金属の炭酸塩などがあげられ、好適には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルキル金属の水酸化物である。

【0166】反応温度は、化合物、溶剤等により変化するが、通常0乃至150℃であり、好適には、10乃至100℃であり、反応時間は、化合物、反応温度等により変化するが、通常30分乃至24時間であり、好適には、1乃至10時間である。

【0167】反応終了後、例えば、反応液を水に注ぎ、水と混和しない溶剤、例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチルなどで抽出し、抽出液を、水、続いて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。所望により、各種クロマトあるいは再結晶法により、単離精製することもできる。

【0168】本発明の化合物を、医薬（例えば、抗腫瘍薬）として用いる場合、種々の形態で投与される。その投与形態としては例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤もしくはシロップ剤等による経口投与または注射剤もしくは坐剤等による非経口投与を挙げることができ、これらの製剤は、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。また、その使用量は、症状、年齢、投与方法等により異なるが、例えば、経口投与の場合、1回当たり、下限として0.5mg、上限として3000mgを、静脈内投与の場合には、1回当たり、下限として0.1mg、上限として1000mgを、1日当たり1ないし数回症状に応じて投与することが望ましい。

【0169】

【実施例】以下に実施例、製剤例及び試験例を示し、本発明をさらに具体的に説明する。

【0170】（実施例1） (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (例示化合物番号 1-3)

(1-1) (E)-4-(2-(2-アミノフェニル)ビニル)ピリジン

4-ビニルピリジン (20.28g) 及び2-ブロモアニリン (25g) のトリエチルアミン (250ml) 懸濁液に、酢酸パラジウム (330mg) 及びトリ-*o*-トリルホスフィン (1.79g) を加え、100℃で8時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル 500ml 及び水 150ml を加えた。得られた不溶物をろ取し、乾燥して、目的化合物 (22.07g) を得た。さらに、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去して得られた結晶を、ジクロロメタンで洗浄して、4.00gの目的化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

5.51(2H, br s), 6.57(1H, t, J=7.9Hz), 6.68(1H, d, J=8.1Hz), 6.95-7.05(2H, m), 7.49(1H, d, J=7.9Hz), 7.58(2H, d, J=4.6Hz), 7.70(1H, d, J=16.2Hz), 8.51(2H, d, J=4.6Hz)

(1-2) (E)-4-(2-(2-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-アミノフェニル)ビニル)ピリジン (2.00g) のピリジン (80ml) 溶液に、*p*-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (2.21g) を加え、室温で30分攪拌した。反応終了後、減圧下、ピリジンを留去して得られた残渣を、酢酸エチルで抽出し、水、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、目的化合物 (3.50g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.65(3H, s), 6.68(1H, d, J=16.1Hz), 6.73(2H, d, J=9.0Hz), 7.2-7.3(5H, m), 7.47(1H, d, J=16.1Hz), 7.5-7.6(3H, m), 8.54(2H, d, J=6.1Hz), 9.20(1H, br s)

(1-3) (E)-4-(2-(2-(N-(*tert*-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (3.50g) のジメチルホルムアミド (DMF) (30ml) 溶液に、炭酸カリウム (1.98g)、次いで、プロモ酢酸 *tert*-ブチル (1.5ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、不溶物をセライトを用いて濾過し、減圧下、DMFを留去した。得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、水、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=100：1) で精製して、目的化合物 (2.80g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.32(9H, s), 3.76(3H, s), 4.23(2H, s), 6.84-6.91(3H, m), 7.17(1H, d, J=8.0Hz), 7.24-7.30(3H, m), 7.36(1H, t, J=7.4Hz), 7.57-7.64(3H, m), 7.72(1H, d, J=7.4Hz), 8.56(2H, d, J=5.5Hz)

(1-4) (E)-4-(2-(2-(N-(トブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(トブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (1.75 g) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、 $m$ -クロロ過安息香酸 (mCPBA) (0.63 g) を加え、室温で1時間攪拌した。原料が残っていたので、mCPBAを少量ずつ、原料が無くなるまで加えた (計0.54 g)。反応終了後、反応混合物を、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=100:1~100:5) で精製した。得られた結晶を、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して目的化合物 (1.32 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

1.37(9H, s), 3.82(3H, s), 4.09(1H, br d, J=16.7Hz), 4.35(1H, br d, J=16.7Hz), 6.86-6.91(3H, m), 7.00(1H, d, J=7.0Hz), 7.21-7.27(1H, m), 7.34-7.39(3H, m), 7.61(2H, d, J=9.0Hz), 7.71-7.77(2H, m), 8.20(2H, d, J=7.2Hz)

(1-5) (E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(トブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (1.32 g) のジクロロメタン (15 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (6.6 ml) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応終了後、減圧下、溶媒を留去して得られた残渣を、ジクロロメタンから再結晶して目的化合物 (1.13 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

3.73(3H, s), 4.35(2H, s), 7.00(2H, d, J=8.9Hz), 7.07-7.17(2H, m), 7.31(1H, t, J=7.2Hz), 7.37-7.47(4H, m), 7.57(2H, d, J=8.9Hz), 7.83(1H, d, J=9.2Hz), 8.21(2H, d, J=7.1Hz)

(1-6) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フ

エニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (4.50 g) のジクロロメタン (44 ml) 懸濁液に、N-メチルモルホリン (4.9 ml)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (2.56 g)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.26 g) 及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (1.59 g) を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=6:1~3:1) で精製した。得られた無色粉末をメタノール (40 ml) -ジクロロメタン (20 ml) 溶液に溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物を加え、室温で18時間攪拌した。反応終了後、減圧下、溶媒を10分の1位まで濃縮し、水、酢酸エチル及びジエチルエーテルを加え、生じた結晶をろ取し、乾燥して目的化合物 (2.38 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

3.77(3H, s), 3.98(1H, d, J=15.7Hz), 4.26(1H, d, J=15.7Hz), 6.92(1H, d, J=7.8Hz), 7.04(2H, d, J=8.8Hz), 7.13(1H, d, J=16.6Hz), 7.28(1H, m), 7.39(1H, t, J=7.8Hz), 7.45(2H, d, J=7.0Hz), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 7.61(1H, d, J=16.6Hz), 7.83(1H, d, J=7.2Hz), 8.23(2H, d, J=7.0Hz), 8.94(1H, s), 10.54(1H, s)。

【0171】 (実施例2) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (例示化合物番号1-4)

(2-1) (E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(N-(トブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (5.00 g) のジオキサン (30 ml) 溶液に、濃塩酸 (10 ml) を加え、1時間加熱還流した。冷却後、減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物 (3.50 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

3.74(3H, s), 4.34(1H, br d, J=17.2Hz), 4.52(1H, br d, J=17.2Hz), 7.01(2H, d, J=8.8Hz), 7.10(1H, d, J=8.0Hz), 7.42-7.52(3H, m), 7.55(2H, d, J=8.8Hz), 7.98(1H, d, J=8.0Hz), 8.05(2H, d, J=6.7Hz), 8.17(1H, d, J=16.5Hz), 8.88(2H, d, J=6.7Hz)

(2-2) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-



—N—(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(1.50g)のジクロロメタン(80ml)懸濁液に、N-メチルモルホリン(1.79ml)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(686mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(484mg)及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン(400mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を水にあげ、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:5)で精製した。得られた固体をメタノール(30ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物(1.23g)を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣にジクロロメタンを加え、生じた沈殿をろ取した。この沈殿をメタノールに懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、超音波をかけた。残った粉末をろ取し、ジクロロメタン、イソプロピルアルコール、次いで、水で洗浄後、乾燥して目的化合物(990mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

3.75(3H, s), 3.99(1H, d, J=15.6Hz), 4.24(1H, d, J=15.6Hz), 6.92(1H, d, J=8.0Hz), 7.03(2H, d, J=8.8Hz), 7.14(1H, d, J=16.6Hz), 7.30(1H, t, J=7.3Hz), 7.32-7.43(3H, m), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 7.78(1H, d, J=16.6Hz), 7.87(1H, d, J=7.3Hz), 8.57(2H, d, J=6.0Hz), 8.93(1H, s), 10.53(1H, s)。

【0172】(実施例3) (E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号1-9)

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(100mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(65mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(32mg)及びO-メチルヒドロキシルアミン・塩酸塩(28mg)のジクロロメタン(2ml)溶液に、N-メチルモルホリン(110ml)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を水にあげ、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄して目的化合物(51mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.72(3H, s), 3.82(3H, s), 3.9-4.1(1H, m), 4.2-4.4(1H, m), 6.8-7.0(4H, m), 7.2-7.5(5H, m), 7.63(2H, d, J=9.0Hz), 7.69(1H, d, J=7.9Hz), 8.15(2H, d, J=

7.9Hz), 9.29(1H, br s)。

【0173】(実施例4) (E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号1-17)

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(88mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(57mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(28mg)及びO-(p-メトキシベンジル)ヒドロキシルアミン・塩酸塩(56mg)及びN-メチルモルホリン(97ml)を用い、実施例3と同様にして、目的化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.82(6H, s), 3.9-4.1(1H, m), 4.2-4.4(1H, m), 4.78(2H, br s), 6.80(1H, d, J=16.4Hz), 6.85-7.0(5H, m), 7.15-7.5(5H, m), 7.60(2H, d, J=8.3Hz), 7.67(1H, d, J=7.8Hz), 8.11(2H, d, J=6.7Hz), 8.93(1H, br s)。

【0174】(実施例5) (E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号1-1)

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(69mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(45mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(22mg)及びアンモニア水(28%、20ml)及びN-メチルモルホリン(51ml)を用い、実施例3と同様にして、目的化合物を得た。但し、洗浄は、ジクロロメタン及びメタノールの混液で行った。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

3.76(3H, s), 4.08(1H, br d, J=16.0Hz), 4.28(1H, br d, J=16.0Hz), 7.0-7.07(3H, m), 7.11(1H, d, J=16.5Hz), 7.28(1H, m), 7.39(1H, t, J=7.6Hz), 7.44(2H, d, J=7.0Hz), 7.55-7.63(3H, m), 7.82(1H, d, J=7.0Hz), 8.21(2H, d, J=7.0Hz)。

【0175】(実施例6) (E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号1-19)

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(69mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(45mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(22mg)及びN, O-ジメチルヒドロキシルアミン・塩酸塩(23mg)及び

N-メチルモルホリン (77 ml) を用い、実施例3と同様にして、目的化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.15(3H, s), 3.68(3H, s), 3.78(3H, s), 4.35-4.45(1H, m), 4.70-4.80(1H, m), 6.82(1H, d, J=16.5Hz), 6.85(2H, d, J=8.8Hz), 7.12(1H, d, J=7.9Hz), 7.2-7.3(1H, m), 7.35(1H, t, J=7.9Hz), 7.39(2H, d, J=7.1Hz), 7.63(2H, d, J=8.8Hz), 7.70(1H, d, J=7.1Hz), 7.96(1H, d, J=16.5Hz), 8.16(2H, d, J=7.1Hz)。

【0176】(実施例7) (E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-5-メチル)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号1-43)

(7-1) (E)-4-(2-(2-アミノ-5-メチルフェニル)ビニル)ピリジン

4-ビニルピリジン (9.9 ml)、2-ブロモ-4-メチルアニリン (8.7 ml)、トリエチルアミン (87 ml)、酢酸パラジウム (157.1 mg)、及びオ-トリルホスフィン (0.85 g) を用い、実施例1-1と同様にして、目的化合物 (2.73 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

2.18(3H, s), 5.36(2H, br s), 6.58(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, d, J=16.1Hz), 7.32(1H, s), 7.58(2H, d, J=5.9Hz), 7.66-7.72(2H, m), 8.51(2H, d, J=5.9Hz)

(7-2) (E)-4-(2-(2-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-5-メチル)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-アミノ-5-メチルフェニル)ビニル)ピリジン (2.73 g)、p-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (2.68 g)、及びピリジン (27 ml) を用い、実施例1-2と同様にして、目的化合物 (3.30 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2.43(3H, s), 3.81(3H, s), 6.70(1H, d, J=16.2Hz), 6.79(2H, d, J=8.5Hz), 7.06-7.28(5H, m), 7.37(1H, s), 7.64(2H, d, J=8.5Hz), 8.34(1H, br s), 8.48(2H, m)

(7-3) (E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-5-メチル)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-5-メチル)フェニル)ビニル)ピリジン (3.30 g)、ジメチルホルムアミド (17 ml)、炭酸カリウム (2.40 g)、及びブromo酢酸 t-ブチル (1.5 ml) を用い、実施例1-3と同様にして、目的化合物 (1.69 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.38(9H, s), 2.39(3H, s), 3.75(3H, s), 4.21(2H, s),

6.86(2H, d, J=8.9Hz), 6.87(1H, d, J=16.5Hz), 7.07(2H, s), 7.28(2H, d, J=6.1Hz), 7.52(1H, s), 7.55(1H, d, J=16.5Hz), 7.63(2H, d, J=8.9Hz), 8.56(2H, d, J=6.1Hz)

(7-4) (E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-5-メチル)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-5-メチル)フェニル)ビニル)ピリジン (1.0 g)、m-クロロ過安息香酸 (0.95 g)、及びジクロロメタン (16 ml) を用い、実施例1-4と同様にして、目的化合物 (0.65 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.37(9H, s), 2.04(3H, s), 3.81(3H, s), 4.06-4.34(2H, m), 6.85-6.90(4H, m), 7.05(1H, d, J=8.1Hz), 7.36(2H, d, J=7.0Hz), 7.52(1H, s), 7.62(2H, d, J=8.9Hz), 7.68(1H, d, J=16.4Hz), 8.18(2H, d, J=7.0Hz)

(7-5) (E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-5-メチル)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-5-メチル)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (0.65 g)、トリフルオロ酢酸 (1.95 ml) 及びジクロロメタン (6.5 ml) を用い、実施例1-5と同様にして、粉末 (0.83 g) を得た。得られた粉末 (0.79 g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (0.35 g)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.17 g)、O-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (0.21 g)、N-メチルモルホリン (0.33 ml) 及びジクロロメタン (7.9 ml) を用い、実施例3と同様にして、目的化合物 (0.46 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.53-1.73(6H, m), 2.36(3H, s), 3.45-4.41(7H, m), 4.86(1H, m), 6.82-6.90(4H, m), 7.03(1H, d, J=8.0Hz), 7.38(2H, m), 7.50(1H, s), 7.64(3H, m), 8.11(2H, d, J=6.8Hz), 10.47-10.57(1H, m)

(7-6) (E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-5-メチル)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-5-メチル)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (0.65 g)、トリフルオロ酢酸 (1.95 ml) 及びジクロロメタン (6.5 ml) を用い、実施例1-5と同様にして、粉末 (0.83 g) を得た。得られた粉末 (0.79 g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (0.35 g)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.17 g)、O-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (0.21 g)、N-メチルモルホリン (0.33 ml) 及びジクロロメタン (7.9 ml) を用い、実施例3と同様にして、目的化合物 (0.46 g) を得た。

ノ)-5-メチル)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (0.46 g) のメタノール (5 ml) 溶液に p-トルエンスルホン酸・1水和物 (0.16 g) を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液に、水及び酢酸エチルを加え、生じた沈殿をろ取した。水、次いで、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して、目的化合物 (300 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

2.33(3H, s), 3.77(3H, s), 3.94(1H, d, J=15.6Hz), 4.23(1H, d, J=15.6Hz), 6.79(1H, d, J=8.0 Hz), 7.02-7.14(4H, m), 7.44(2H, d, J=6.9 Hz), 7.54-7.64(4H, m), 8.22(2H, d, J=6.9Hz), 8.91(1H, s)。

【0177】(実施例8) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-5-メチル)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号1-44)

(8-1) (E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-5-メチル)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-5-メチル)フェニル)ピリジン (0.70 g) のジクロロメタン (7 ml) 溶液に、室温で攪拌下、トリフルオロ酢酸 (7 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液を室温で濃縮した後、酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、中和した。分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去し、乾燥し、粉末を得た。得られた粉末 (0.25 g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (0.15 g)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (75.2 mg)、O-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (95.3 mg)、N-メチルモルホリン (0.29 ml) 及びジクロロメタン (2.5 ml) を用い、実施例3と同様にして、目的化合物 (0.24 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.61-1.87(6H, m), 2.43(3H, s), 3.59-3.61(1H, m), 3.79-3.95(4H, m), 4.17-4.28(2H, m), 4.90-4.97(1H, m), 6.94-6.96(4H, m), 7.13(1H, d, J=8.0Hz), 7.27-7.31(2H, m), 7.41-7.46(1H, m), 7.55(1H, s), 7.70(2H, d, J=8.6Hz), 8.60(2H, d, J=6.0Hz), 9.41-9.45(1H, m)

(8-2) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-5-メチル)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-5-メチル)フェニル)ビニル)ピリジン

ロピラン-2-イル)ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-5-メチル)フェニル)ビニル)ピリジン (0.24 g) のメタノール (2.4 ml) ジクロロメタン (12 ml) の混合溶液に p-トルエンスルホン酸・1水和物 (84.9 mg) を加え、室温で8時間攪拌した。反応終了後、反応液に、水及び酢酸エチルを加え、生じた沈殿をろ取した。水、次いで、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して、目的化合物 (59 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

2.27(3H, s), 3.68-3.78(4H, m), 4.28-4.32(1H, m), 6.64(1H, d, J=8.4Hz), 6.95(2H, d, J=7.1Hz), 7.10-7.31(2H, m), 7.47(2H, d, 8.8Hz), 7.68(1H, m), 7.86-7.91(2H, m), 8.14-8.18(1H, m), 8.75-8.89(2H, m), 10.51(1H, m)。

【0178】(実施例9) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-3-メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号1-47)

(9-1) (E)-4-(2-(3-メトキシ-2-ニトロフェニル)ビニル)ピリジン

3-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (5 g) を無水酢酸 (5.3 ml) に溶解し、4-ピコリン (2.7 ml) を加え、160℃で8時間攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却後、酢酸エチル、水及び少量のメタノールを加え、分液した。有機層をアンモニア水、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル 1:1) で精製して、目的化合物 5.65 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.92(3H, s), 7.01(1H, d, J=8.2Hz), 7.06(1H, d, J=16.2Hz), 7.11(1H, d, J=16.2Hz), 7.31-7.33(3H, m), 7.45(1H, t, J=8.2Hz), 8.60(2H, d, J=6.2Hz)

(9-2) (E)-4-(2-(2-アミノ-3-メトキシフェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(3-メトキシ-2-ニトロフェニル)ビニル)ピリジン (5.65 g) をエタノール (150 ml) に溶解し、酢酸 (150 ml) を加え、室温で攪拌下、鉄粉 (12.3 g) を加えた。120℃に昇温し、3時間攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却後、氷水中へ注ぎ、次いで、28%アンモニア水を加え、アルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去し、目的化合物 3.25 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.87(3H, s), 4.10(2H, br, s), 6.75-6.79(2H, m), 6.92(1H, d, J=16.1Hz), 7.06-7.08(1H, m), 7.34(2H, d,



J=6.1Hz), 7.40(1H, d, J=16.1Hz), 8.55(2H, d, J=6.1Hz)

(9-3) (E)-4-(2-(2-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ-3-メトキシ)フェニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-アミノ-3-メトキシフェニル)ピリジン(3.25g)、p-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(2.697g)、及びピリジン(33ml)を用い、実施例1-2と同様にして、目的化合物(2.37g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.38(3H, s), 3.79(3H, s), 6.47(1H, s), 6.65(1H, d, J=8.1Hz), 6.81(2H, d, J=8.8Hz), 7.01(1H, d, J=16.5Hz), 7.22(1H, t, J=8.0Hz), 7.39(1H, d, J=8.0Hz), 7.42(2H, d, J=5.4Hz), 7.55(2H, d, J=8.8Hz), 7.94(1H, d, J=16.5Hz), 8.57(2H, d, J=5.4Hz)

(9-4) (E)-4-(2-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-3-メトキシ)フェニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ-3-メトキシ)フェニル)ピリジン(2.37g)、ジメチルホルムアミド(12ml)、炭酸カリウム(1.66g)、及びブromo酢酸t-ブチル(0.97ml)を用い、実施例1-3と同様にして、目的化合物(2.12g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.41(9H, s), 3.45(3H, s), 3.73(3H, s), 3.84(1H, d, J=17.5Hz), 4.70(1H, d, J=17.5Hz), 6.75-6.81(3H, m), 6.92(1H, d, J=16.5Hz), 7.27-7.42(4H, m), 7.60(2H, d, J=7.3Hz), 8.28(1H, d, J=16.5Hz), 8.56(2H, d, J=4.6Hz)

(9-5) (E)-4-(2-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-3-メトキシ)フェニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-3-メトキシ)フェニル)ピリジン(1.10g)、m-クロロ過安息香酸(1.01g)、及びジクロロメタン(21ml)を用い、実施例1-4と同様にして、目的化合物(0.74g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.41(9H, s), 3.37(3H, s), 3.79-3.83(4H, m), 4.65(1H, d, J=18.0Hz), 6.74(1H, d, J=8.0Hz), 6.85(2H, d, J=8.9Hz), 6.91(1H, d, J=16.5Hz), 7.30(1H, t, J=8.0Hz), 7.37(1H, d, J=8.0Hz), 7.47(2H, d, J=7.0Hz), 7.57(2H, d, J=8.9Hz), 8.17(2H, d, J=7.0Hz), 8.32(1H, d, J=16.5Hz),

(9-6) (E)-4-(2-(2-(N-(O-テトラヒドロピラン-2-イル)ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-3-メトキシ)フェニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-3-メトキシ)フェニル)ピリジン 1-オキシド(0.74g)、トリフルオロ酢酸(7.4ml)、及びジクロロメタン(7.4ml)を用い、実施例1-5と同様にして、粉末(0.61g)を得た。得られた粉末(0.16g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(0.20g)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.10g)、O-テトラヒドロピランヒドロキシルアミン(0.12g)、N-メチルモルホリン(0.19ml)及びジクロロメタン(1.6ml)を用い、実施例3と同様にして、目的化合物(0.04g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.42-1.88(6H, m), 3.49-4.27(10H, m), 4.95(1H, m), 6.96-7.00(4H, m), 7.24-7.41(5H, m), 7.79(2H, m), 8.22(2H, m), 10.05(0.5H, br.s), 10.27(0.5H, br.s)

(9-7) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-3-メトキシ)フェニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(O-テトラヒドロピラン-2-イル)ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-3-メトキシ)フェニル)ピリジン 1-オキシド(0.04g)のメタノール(0.4ml)溶液に、p-トルエンスルホン酸・1水和物(13.4mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液に水及び酢酸エチルを加え、生じた沈殿をろ取した。水、次いで、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して、目的化合物(20.9mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

3.33(3H, s), 3.70-3.80(4H, m), 4.46(1H, d, J=17.2Hz), 6.95-7.14(4H, m), 7.35-7.58(6H, m), 8.10-8.25(3H, m), 8.94-8.96(1H, m).

【0179】(実施例10) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-3-メトキシ)フェニル)ピリジン(例示化合物番号1-48)

(10-1) (E)-4-(2-(2-(N-(O-テトラヒドロピラン-2-イル)ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-3-メトキシ)フェニル)ピリジン



(E)-4-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-3-メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジン(1.00g)、トリフルオロ酢酸(10ml)、ジクロロメタン(10ml)を用い、実施例1-5と同様にして、粉末を得た。得られた粉末(0.20g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(0.12g)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(56.8mg)、O-テトラヒドロピランヒドロキシルアミン(72.7mg)、N-メチルモルホリン(0.22ml)及びジクロロメタン(2ml)を用い、実施例3と同様にして、目的化合物(0.23g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.56-1.82(6H, m), 3.49-4.35(10H, m), 4.87(1H, m), 6.81-6.92(4H, m), 7.12-7.22(3H, m), 7.29-7.35(2H, m), 7.71-7.75(2H, m), 8.53(2H, d, J=5.4Hz), 10.16(0.5H, br, s), 10.42(0.5H, br, s)

(10-2) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-3-メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(N-(O-テトラヒドロピラン-2-イル)ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-3-メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジン

(0.23g)のメタノール(1.2ml)及びジクロロメタン(1.2ml)の混合溶液に、p-トルエンスルホン酸・1水和物(76.1mg)を加え、室温で8時間攪拌した。反応終了後、反応液に、水及び酢酸エチルを加え、生じた沈殿をろ取した。水、次いで、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して、目的化合物(17.6mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

3.30(3H, s), 3.71(3H, s), 3.99-4.02(1H, m), 4.39-4.44(1H, m), 6.91-7.13(4H, m), 7.33-7.58(6H, m), 8.27-8.35(1H, m), 8.51-8.57(2H, m), 8.91(1H, br, s), 10.56(1H, br, s)。

【0180】(実施例11) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-4-メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (例示化合物番号1-99)

(11-1) (E)-4-(2-(2-ニトロ-4-メトキシフェニル)ビニル)ピリジン

4-ビニルピリジン(7.1ml)、4-ブロモ-3-ニトロアニソール(11.6g)、トリエチルアミン(116ml)、酢酸パラジウム(110mg)及びオートリルホスフィン(0.61g)を用い、実施例1-1と同様にして、目的化合物(2.35g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.91(3H, s), 6.89(1H, d, J=16.2Hz), 7.19(1H, dd, J=2.7, 8.7Hz), 7.37(2H, d, J=4.7Hz), 7.51(1H, d, J=2.7Hz), 7.68(1H, d, J=8.7Hz), 7.73(1H, d, J=16.2Hz), 8.60(2H, d, J=4.7Hz)

(11-2) (E)-4-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-4-メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-ニトロ-4-メトキシフェニル)ビニル)ピリジン(2.35g)、エタノール(70ml)、酢酸(70ml)及び鉄粉(5.12g)を用い、実施例9-2と同様にして、(E)-4-(2-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)ビニル)ピリジンを得たが、その際、除去困難な、二重結合が飽和したジヒドロ体も副生した。得られた(E)-4-(2-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)ビニル)ピリジンとジヒドロ体との混合物(1.80g)、p-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(1.64g)、及びピリジン(18ml)を用い、実施例1-2と同様にして、(E)-4-(2-(2-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ-4-メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジンを得たが、その際も、ジヒドロ体は除去困難であった。得られた(E)-4-(2-(2-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ-4-メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジンとジヒドロ体との混合物(2.94g)、ジメチルホルムアミド(15ml)、炭酸カリウム(2.05g)及びブromo酢酸tert-ブチル(1.2ml)を用い、実施例1-3と同様にして、目的化合物(0.46g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.41(9H, s), 3.74(3H, s), 3.75(3H, s), 4.11-4.25(2H, m), 6.75(1H, d, J=16.5Hz), 6.78-6.79(1H, m), 6.86(2H, d, J=8.9Hz), 6.91-6.95(1H, m), 7.22(2H, d, J=6.1Hz), 7.39(1H, d, J=16.5Hz), 7.62-7.67(3H, m), 8.53(2H, d, J=6.1Hz)

(11-3) (E)-4-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-4-メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-4-メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジン(0.3g)、m-クロロ過安息香酸(0.56g)、及びジクロロメタン(8.6ml)を用い、実施例1-4と同様にして、目的化合物(0.18g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.39(9H, s), 3.71(3H, s), 3.80(3H, s), 4.15-4.27(2H, m), 6.61(1H, d, J=2.6Hz), 6.74(1H, d, J=16.4Hz), 6.90(2H, d, J=8.9Hz), 6.91-6.93(1H, m), 7.29(2

H, d, J=7.1Hz), 7.53(1H, d, J=16.4Hz), 7.62-7.66(3H, m), 8.14(2H, d, J=7.1Hz)

(11-4) (E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-4-メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-4-メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (0.18g)、トリフルオロ酢酸 (1.8ml) 及びジクロロメタン (1.8ml) を用い、実施例1-5と同様にして、粉末 (0.15g) を得た。得られた粉末 (0.15g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (91.7mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (45.4mg)、O-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (51.2mg)、N-メチルモルホリン (88 $\mu$ l) 及びジクロロメタン (1.5ml) を用い、実施例3と同様にして、目的化合物 (0.10g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.58-1.84(6H, m), 3.56-3.90(8H, m), 4.11-4.31(2H, m), 4.92(1H, m), 6.48-6.54(1H, m), 6.76(1H, d, J=16.0Hz), 6.93-7.01(3H, m), 7.33-7.48(3H, m), 7.63-7.69(3H, m), 8.13(2H, d, J=6.8Hz), 9.87(0.5H, br, s), 9.88(0.5H, br, s)

(11-5) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-4-メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(O-テトラヒドロピラン-2-イル)ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-4-メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (0.10g) のメタノール (1ml) 溶液に、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (33.4mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液に水及び酢酸エチルを加え、生じた沈殿をろ取した。水、次いで、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して、目的化合物 (50mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

3.65(3H, s), 3.78(3H, s), 3.99(1H, d, J=15.7Hz), 4.23(1H, d, J=15.7Hz), 6.42(1H, s), 6.98-7.02(2H, m), 7.06(2H, d, J=8.8Hz), 7.41(2H, d, J=6.9Hz), 7.51(1H, d, J=16.6Hz), 7.61(2H, d, J=8.8Hz), 7.76(1H, d, J=8.8Hz), 8.20(2H, d, J=6.9Hz), 8.95(1H, br, s), 10.52(1H, br, s)

【0181】(実施例12) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-4-

メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号1-100)

(12-1) (E)-4-(2-(2-(N-(O-テトラヒドロピラン-2-イル)ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-4-メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-4-メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジン (0.16g)、濃塩酸 (0.8ml) 及びジオキササン (1.6ml) を用い、実施例2-1と同様にして、粉末を得た。得られた粉末、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (89.1mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (46.1mg)、O-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (56.0mg)、N-メチルモルホリン (0.34ml) 及びジクロロメタン (2.0ml) を用い、実施例3と同様にして、目的化合物 (0.10g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.44-1.94(6H, m), 3.48-3.87(8H, m), 4.20(2H, m), 4.86-4.93(1H, m), 6.58-6.62(1H, m), 6.77(1H, d, J=15.8Hz), 6.89-6.98(3H, m), 7.19-7.27(3H, m), 7.63(1H, d, J=8.9Hz), 7.69(2H, d, J=8.6Hz), 8.50(2H, m), 9.77-9.88(1H, br, s)

(12-2) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-4-メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(N-(O-テトラヒドロピラン-2-イル)ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)-4-メトキシ)フェニル)ビニル)ピリジン (0.10g) のメタノール (1ml) ジクロロメタン (1ml) の混合溶液に、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (68.8mg) を加え、室温で8時間攪拌した。反応終了後、反応液に、水及び酢酸エチルを加え、生じた沈殿をろ取した。水、次いで、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して、目的化合物 (29mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

3.68(3H, s), 3.78(3H, s), 4.00-4.26(2H, m), 6.45(1H, s), 7.02-7.12(4H, m), 7.40-7.44(2H, m), 7.63-7.74(3H, m), 7.82-7.87(1H, m), 8.56(2H, d, J=4.2Hz), 8.95-9.00(1H, br, s)

(実施例13) (E)-4-(2-(3-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)チエニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号6-3)

(13-1) 2-メトキシカルボニル-(3-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)チオフェン

3-アミノ-2-メトキシカルボニル-チオフェン  
(6.29 g)、p-メトキシベンゼンスルホニルクロ  
リド(8.27 g)、及びピリジン(63 ml)を用  
い、実施例1-2と同様にして、目的化合物(9.58  
g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.84(6H, m), 6.91(2H, d, J=9.0Hz), 7.38-7.40(2H,  
m), 7.79(2H, d, J=9.0Hz), 9.55(1H, br, s)

(13-2) 2-ホルミル-(3-(4-メトキシベン  
ゼンスルホニル)アミノ)チオフェン

2-メトキシカルボニル-(3-(4-メトキシベン  
ゼンスルホニル)アミノ)チオフェン(9.58 g)をテ  
トラヒドロフランに溶解し、氷冷下攪拌下、水素化リチ  
ウムアルミニウムを少しずつ加えた。氷冷下で30分、室  
温で1時間攪拌後、反応液を-78℃に冷却し、飽和塩  
化アンモニウム水溶液をゆっくりと滴下した。その後、  
室温に昇温し、テトラヒドロフランを加え、不溶物を濾  
過し、ろ液を減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で  
精製した。次に、得られた目的化合物を酢酸エチルに溶  
解し、室温で攪拌下、活性化二酸化マンガ(19.2  
g)を加えた。室温で6時間攪拌後、反応液を濾過し、  
ろ液を減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル  
=3:1)で精製し目的化合物(1.96 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.84(3H, s), 6.93(2H, d, J=9.0Hz), 7.42(1H, d, J=  
5.4Hz), 7.62(1H, d, J=5.4Hz), 7.81(2H, d, J=9.0H  
z), 9.60(1H, s), 10.10(1H, br, s)

(13-3) (E)-4-(2-(3-(N-(アセチ  
ル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミ  
ノ)チエニル)ビニル)ピリジン

2-ホルミル-(3-(4-メトキシベンゼンスルホニ  
ル)アミノ)チオフェン(5 g)、無水酢酸(1.2 m  
l)及び4-ピコリン(0.61 ml)を用い、実施例  
9-1と同様にして、目的化合物(0.38 g)を得  
た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.91(3H, s), 3.82(3H, s), 6.86(1H, d, J=16.1Hz),  
6.92-6.97(3H, m), 6.99(1H, d, J=5.3Hz), 7.12(2H,  
d, J=6.1Hz), 7.36(1H, d, J=5.3Hz), 8.03(2H, d, J=9.  
0Hz), 8.54(2H, d, J=6.1Hz)

(13-4) (E)-4-(2-(3-(4-メトキシ  
ベンゼンスルホニル)アミノ)チエニル)ビニル)ピリ  
ジン

(E)-4-(2-(3-(N-(アセチル)-N-  
(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)チエニ  
ル)ビニル)ピリジン(0.87 g)をジオキサン  
(8.7 ml)に懸濁させ、濃塩酸(0.87 ml)を  
加え、1時間加熱還流した。反応終了後、反応液を室温

に冷却し、酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウ  
ム水溶液を加え、中和した。分液し、有機層を飽和食塩  
水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、  
溶媒を留去した。乾燥し、目的化合物(0.79 g)を  
得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.71(3H, s), 6.60(1H, d, J=16.0Hz), 6.87(2H, d, J=  
9.0Hz), 6.93(1H, d, J=5.4Hz), 7.06-7.11(3H, m), 7.  
16(1H, d, J=5.4Hz), 7.71(2H, d, J=9.0Hz), 8.47(2H,  
d, J=4.8Hz)

(13-5) (E)-4-(2-(3-(N-(t-ブ  
トキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベン  
ゼンスルホニル)アミノ)チエニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(3-(4-メトキシベンゼンスル  
ホニル)アミノ)チエニル)ビニル)ピリジン(0.7  
9 g)、ジメチルホルムアミド(4 ml)、炭酸カリウ  
ム(0.27 g)、及びプロモ酢酸t-ブチル(4 m  
l)を用い、実施例1-3と同様にして、目的化合物  
(0.30 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.40(9H, s), 3.71(3H, s), 4.20(2H, s), 6.68-6.74(2  
H, m), 6.87(2H, d, J=9.0Hz), 7.14(1H, d, J=5.4Hz),  
7.22(2H, d, J=6.1Hz), 7.39(1H, d, J=16.4Hz), 7.64  
(2H, d, J=9.0Hz), 8.54(2H, d, J=6.1Hz)

(13-6) (E)-4-(2-(3-(N-(t-ブ  
トキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベン  
ゼンスルホニル)アミノ)チエニル)ビニル)ピリジン

1-オキシド

(E)-4-(2-(3-(N-(t-ブトキシカルボ  
ニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニ  
ル)アミノ)チエニル)ビニル)ピリジン(0.20  
g)、m-クロロ過安息香酸(0.35 g)、及びジク  
ロロメタン(3.4 ml)を用い、実施例1-4と同様  
にして、目的化合物(0.16 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.40(9H, s), 3.79(3H, s), 4.19(2H, s), 6.63(1H, d,  
J=5.4Hz), 6.69(1H, d, J=16.3Hz), 6.90(2H, d, J=8.3  
Hz), 7.15(1H, d, J=5.4Hz), 7.30(2H, d, J=6.2Hz),  
7.47(1H, d, J=16.3Hz), 7.63(2H, d, J=8.3Hz), 8.17  
(2H, d, J=6.2Hz)

(13-7) (E)-4-(2-(3-(N-(O-  
テトラヒドロピラン-2-イル)ヒドロキシルアミノカ  
ルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホ  
ニル)アミノ)チエニル)ビニル)ピリジン 1-オキ  
シド

(E)-4-(2-(3-(N-(t-ブトキシカルボ  
ニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニ  
ル)アミノ)チエニル)ビニル)ピリジン 1-オキシ  
ド(0.16 g)、トリフルオロ酢酸(0.8 ml)及  
びジクロロメタン(1.6 ml)を用い、実施例1-5



と同様にして、粉末 (0.14 g) を得た。得られた粉末 (0.14 g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (92.0 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (47.6 mg)、O-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (57.2 mg)、N-メチルモルホリン (0.18 ml) 及びジクロロメタン (1.4 ml) を用い、実施例 3 と同様にして、目的化合物 (0.10 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.57-1.80 (6H, m), 3.56-3.58 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.88 (1H, m), 4.13-4.23 (2H, m), 4.89 (1H, m), 6.56 (1H, m), 6.72 (1H, d, J=16.2Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6Hz), 7.16 (1H, d, J=5.3Hz), 7.34-7.40 (3H, m), 7.64 (2H, d, J=8.6Hz), 8.13 (2H, d, J=7.0Hz), 9.67 (1H, br, s)

(13-8) (E)-4-(2-(3-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)チエニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(3-(N-(O-テトラヒドロピラン-2-イル)ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)チエニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (0.10 g) のメタノール (1 ml) 溶液に、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (34.4 mg) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液に、水及び酢酸エチルを加え、生じた沈殿をろ取した。水、次いで、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して目的化合物 (38 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

3.77 (3H, s), 4.12 (2H, s), 6.66 (1H, s, J=5.4Hz), 6.83 (1H, d, J=16.4Hz), 7.07 (2H, d, J=8.9Hz), 7.35 (1H, d, J=16.4Hz), 7.45 (2H, d, J=7.0Hz), 7.49 (1H, s, J=5.4Hz), 7.64 (2H, d, J=8.9Hz), 8.22 (2H, d, J=7.0Hz), 8.98 (1H, br, s).

【0182】(実施例 14) (E)-4-(2-(3-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)チエニル)ビニル)ピリジン (例示化合物番号 6-4)

(14-1) (E)-4-(2-(3-(N-(O-テトラヒドロピラン-2-イル)ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)チエニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(3-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)チエニル)ビニル)ピリジン (0.10 g)、濃塩酸 (2.5 ml)、及びジオキササン (1 ml) を用い、実施例 2-1 と同様にして、粉末を得た。得られた粉末、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (80.5 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (42.6 mg)、O-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (50.0 mg)、N-メチルモルホリン (0.23 ml) 及びジクロロメタン (1.0 ml) を用い、実施例 3 と同様にして、目的化合物 (90 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.53-1.77 (6H, m), 3.52-3.64 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.82-3.87 (1H, m), 4.09-4.21 (2H, m), 4.88 (1H, m), 6.65-6.74 (2H, m), 6.89 (2H, d, J=8.7Hz), 7.15 (1H, d, J=5.4Hz), 7.22-7.33 (3H, m), 7.66 (2H, d, J=8.7Hz), 8.51 (2H, d, J=4.9Hz), 10.09 (1H, br, s)

(14-2) (E)-4-(2-(3-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)チエニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(3-(N-(O-テトラヒドロピラン-2-イル)ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)チエニル)ビニル)ピリジン (90 mg) のメタノール (0.9 ml) ジクロロメタン (0.9 ml) の混合溶液に p-トルエンスルホン酸・1水和物 (32.3 mg) を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応終了後、反応液に、水及び酢酸エチルを加え、生じた沈殿をろ取した。水、次いで、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して目的化合物 (26 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

3.71 (3H, s), 4.09 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=5.4Hz), 6.81 (1H, d, J=16.4Hz), 7.05 (2H, d, J=8.8Hz), 7.39 (2H, m), 7.46-7.49 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=5.4Hz), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 8.55-8.56 (2H, m), 8.95 (1H, br, s), 10.59 (1H, br, s).

【0183】(実施例 15) (E)-4-(2-(2-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (例示化合物番号 1-2)

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン塩酸塩 (84.9 mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (57.5 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (29.7 mg)、28% アンモニア水 (3 ml)、N-メチルモルホリン (0.15 ml) 及びジクロロメタン (3.8 ml) を用い、実施例 3 と同様にして、目的化合物 (28.1 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.79 (3H, s), 4.16-4.18 (2H, m), 5.66 (1H, br, s), 6.63 (1H, br, s), 6.81-6.96 (3H, m), 7.05 (1H, d, J=7.7Hz), 7.19 (2H, d, J=4.9Hz), 7.27-7.40 (3H, m), 7.64 (2H, d, J=9.0Hz), 7.70 (1H, d, J=7.7Hz), 8.56 (2H, d, J=4.9Hz).

【0184】(実施例 16) (E)-4-(2-(2-



(N-(N', O-ジメチル)ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号1-20)

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン塩酸塩(84.9mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(57.5mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(29.7mg)、N, O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(39.0mg)、N-メチルモルホリン(0.15ml)及びジクロロメタン(3.8ml)を用い、実施例3と同様にして、目的化合物(12.7mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.14(3H, s), 3.66(3H, s), 3.71(3H, s), 4.57-4.62(2H, m), 6.74-6.87(3H, m), 7.24-7.27(2H, m), 7.31-7.35(3H, m), 7.65(2H, d, J=8.9Hz), 7.70(1H, d, J=7.6Hz), 7.83(1H, d, J=16.4Hz), 8.57(2H, d, J=4.6Hz)。

【0185】(実施例17) (E)-4-(2-(2-(N-(メチルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号1-6)

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン塩酸塩(0.21g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(0.10g)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(74.3mg)、メチルアミン塩酸塩(67.5mg)、N-メチルモルホリン(0.38ml)及びジクロロメタン(2.1ml)を用い、実施例3と同様にして、目的化合物(58.6mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2.75(3H, d, J=4.9Hz), 3.81(3H, s), 4.09-4.13(2H, m), 6.65(1H, br, s), 6.66-6.96(4H, m), 7.22(2H, d, J=6.1Hz), 7.26-7.44(3H, m), 7.64(2H, d, J=8.9Hz), 7.68(1H, d, J=6.5Hz), 8.58(2H, d, J=6.1Hz)。

(実施例18) (E)-4-(2-(2-(N-(ジメチルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号1-8)

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン塩酸塩(0.21g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(0.10g)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(74.3mg)、ジメチルアミン塩酸塩(81.5mg)、N-メチルモルホリン(0.38ml)及びジクロロメタン(2.1ml)を用い、実施例3と同様にして、目的化合物(47.1mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2.84(3H, s), 3.01(3H, s), 3.76(3H, s), 4.20-4.60(2H, m), 6.84-6.88(3H, m), 7.17-7.26(2H, m), 7.31-7.35(3H, m), 7.67(2H, d, J=8.9Hz), 7.69(1H, d, J=7.2Hz), 7.82(1H, d, J=16.3Hz), 8.58(2H, d, J=5.7Hz)。

【0186】(実施例19) (E)-4-(2-(2-(N-(O-ベンジル)ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ-5-メチル)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号1-15)

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(0.15g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(71.9mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(37.2mg)、O-ベンジルヒドロキシアミン塩酸塩(79.8mg)、N-メチルモルホリン(0.19ml)及びジクロロメタン(1.5ml)を用い、実施例3と同様にして、目的化合物(88.8mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.80(3H, s), 4.03-4.31(2H, m), 4.82(2H, s), 6.81(1H, d, J=16.4Hz), 6.84-6.91(3H, m), 7.21-7.39(9H, m), 7.48-7.62(3H, m), 7.68(1H, d, J=7.9Hz), 8.00(2H, d, J=7.0Hz), 9.89(1H, br, s)。

【0187】(実施例20) (E)-4-(2-(2-(N-(ベンジルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号1-11)

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(0.10g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(48.9mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(25.3mg)、ベンジルアミン(37.1μl)、N-メチルモルホリン(0.13ml)及びジクロロメタン(1ml)を用い、実施例3と同様にして、目的化合物(54.1mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.90-1.99(1H, m), 3.85(3H, s), 4.03-4.15(1H, m), 4.36-4.38(3H, m), 6.69(1H, d, J=16.3Hz), 6.80(1H, d, J=8.0Hz), 6.86-6.88(1H, m), 6.94(2H, d, J=9.0Hz), 7.07-7.12(4H, m), 7.23-7.27(3H, m), 7.38(1H, t, J=7.8Hz), 7.52(1H, d, J=16.3Hz), 7.61(2H, d, J=9.0Hz), 7.65(1H, t, J=7.8Hz), 8.03(2H, d, J=7.1Hz)。

【0188】(実施例21) (E)-4-(2-(2-(N-(ベンジルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号1-12)

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)

—N—(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン塩酸塩(0.21g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(0.10g)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(74.3mg)、ベンジルアミン(0.11ml)、N-メチルモルホリン(0.38ml)及びジクロロメタン(2.1ml)を用い、実施例3と同様にして、目的化合物(86.5mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.82(3H, s), 4.08-4.13(1H, m), 4.28-4.37(3H, m), 6.73(1H, d, J=16.3Hz), 6.84-6.87(2H, m), 6.93(2H, d, J=8.9Hz), 7.06-7.07(2H, m), 7.11(2H, d, J=6.0Hz), 7.22-7.26(3H, m), 7.38(1H, t, J=7.7Hz), 7.48(1H, d, J=16.3Hz), 7.62(2H, d, J=8.9Hz), 7.66(1H, d, J=7.7Hz), 8.51(2H, d, J=6.0Hz)。

【0189】(実施例22) (E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号1-31)

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(0.18g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(86.2mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(44.6mg)、O-シクロプロピルメチルヒドロキシルアミン(74.2mg)、N-メチルモルホリン(0.23ml)及びジクロロメタン(1.8ml)を用い、実施例3と同様にして、目的化合物(75.9mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

0.30-0.34(2H, m), 0.62-0.66(2H, m), 1.10-1.16(1H, m), 3.67-3.84(2H, m), 3.87(3H, s), 4.03-4.05(1H, m), 4.34-4.35(1H, m), 6.85-7.05(4H, m), 7.25-7.53(5H, m), 7.68(2H, d, J=9.0Hz), 7.74(1H, d, J=7.0Hz), 8.20(2H, d, J=7.1Hz), 9.35(1H, br, s)。

【0190】(実施例23) (E)-4-(2-(2-(N-(O-シクロプロピルメチル)ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号1-32)

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン塩酸塩(0.21g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(0.10g)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(74.3mg)、O-シクロプロピルメチルヒドロキシルアミン(0.12g)、N-メチルモルホリン(0.38ml)及びジクロロメタン(2.1ml)を用い、実施例3と同様にして、目的化合物(23.6mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

0.23(2H, m), 0.54-0.57(2H, m), 1.03-1.09(1H, m),

3.65-3.66(2H, m), 3.79(3H, s), 4.10-4.21(2H, m), 6.83-7.02(4H, m), 7.22-7.41(5H, m), 7.64(2H, d, J=8.9Hz), 7.70(1H, d, J=8.1Hz), 8.57(2H, d, J=6.1Hz), 9.25(1H, br, s)。

【0191】(実施例24) (E)-4-(2-(2-(N-(メチルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号1-5)

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(0.10g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(48.9mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(25.3mg)、メチルアミン塩酸塩(22.3mg)、N-メチルモルホリン(0.13ml)及びジクロロメタン(1ml)を用い、実施例3と同様にして、目的化合物(69.0mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2.76(3H, d, J=5.0 Hz), 3.84(3H, s), 3.90-4.13(1H, m), 4.14-4.24(1H, m), 6.54(1H, m), 6.85(1H, d, J=16.4Hz), 6.92-6.95(1H, m), 6.94(2H, d, J=9.1Hz), 7.25-7.30(3H, m), 7.38(1H, t, J=7.0Hz), 7.41(1H, d, J=16.4Hz), 7.64(2H, d, J=9.1Hz), 7.67(1H, d, J=8.1Hz), 8.15(2H, d, J=7.1Hz)。

【0192】(実施例25) (E)-4-(2-(2-(N-(ジメチルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号1-7)

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(0.10g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(48.9mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(25.3mg)、ジメチルアミン塩酸塩(26.9mg)、N-メチルモルホリン(0.13ml)及びジクロロメタン(1ml)を用い、実施例3と同様にして、目的化合物(76.2mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2.87(3H, s), 2.99(3H, s), 3.79(3H, s), 4.24-4.28(1H, m), 4.62-4.66(1H, m), 6.83(1H, d, J=16.4Hz), 6.86(2H, d, J=8.9Hz), 7.10(1H, d, J=8.0Hz), 7.22-7.26(1H, m), 7.34(1H, t, J=7.5Hz), 7.39(2H, d, J=7.0Hz), 7.64(2H, d, J=8.9Hz), 7.69(1H, d, J=8.0Hz), 7.92(1H, d, J=16.4Hz), 8.16(2H, d, J=7.0Hz)。

【0193】(実施例26) (E)-4-(2-(2-(N-(アミノスルホニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号1-36)

(E)-4-(2-(2-(4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(0.18

g) をジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.28 g)、プロモメタンスルホンアミド (0.26 g) を加え、70°C で12時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:4) で精製した。得られた目的化合物を、酢酸エチル及びヘキサンの混合溶液 (1:10) で再結晶し、得られた結晶を濾取し、乾燥し、目的化合物 (18.3 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.74 (3H, s), 4.92-4.94 (4H, m), 6.83-6.87 (3H, m), 7.15-7.20 (4H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.40-7.44 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=9.0Hz), 7.68 (1H, d, J=8.0Hz), 8.56 (2H, d, J=4.5Hz)。

【0194】(実施例27) (E)-2-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (例示化合物番号 1-67)

(27-1) (E)-2-(2-(2-(2-アミノフェニル)ビニル)ピリジン

2-ビニル)ピリジン (6.57 g)、2-ブロモアニリン (8.6 g)、トリエチルアミン (25 ml)、酢酸パラジウム (112.2 mg) 及び0-トリトリルホスフィン (608.3 mg) を用い、実施例1-1と同様の手法により目的化合物 (6.65 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.95 (2H, br s), 6.73 (1H, d, J=7.8Hz), 6.81 (1H, t, J=7.8Hz), 7.06 (1H, d, J=16.6Hz), 7.09-7.14 (2H, m), 7.35 (1H, d, J=7.8Hz), 7.48 (1H, d, J=6.5Hz), 7.65 (1H, t, J=7.8Hz), 7.78 (1H, d, J=16.6Hz), 8.60 (1H, d, J=5.5Hz)。

(27-2) (E)-2-(2-(2-(2-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-2-(2-(2-(2-アミノフェニル)ビニル)ピリジン (6.65 g)、ピリジン (4.5 ml) 及び4-メトキシベンゼンスルホニルクロライド (8.4 g) を用い、実施例1-2と同様の手法により、目的化合物 (8.73 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.74 (3H, s), 6.75 (2H, d, J=8.2Hz), 6.90 (1H, d, J=7.8Hz), 7.19-7.36 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=16.2Hz), 7.61 (2H, d, J=8.2Hz), 7.66 (1H, t, J=7.8Hz), 7.74 (1H, d, J=7.8Hz), 7.93 (1H, d, J=7.1Hz), 8.11 (1H, d, J=16.2Hz), 8.29 (1H, t, J=7.8Hz), 8.67 (1H, d, J=6.1Hz), 9.18 (1H, s)。

(27-3) (E)-2-(2-(2-(2-(N-(t-ブ

トキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-2-(2-(2-(2-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (3.00 g)、プロモ酢酸t-ブチルエステル (2.39 g) 及び炭酸カリウム (3.39 g) を用い、実施例1-3と同様の手法により、目的化合物 (3.13 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.39 (9H, s), 3.74 (3H, s), 4.04-4.21 (1H, m), 4.32-4.48 (1H, m), 6.82 (1H, d, J=7.7Hz), 6.83 (2H, d, J=8.7Hz), 7.07 (1H, d, J=16.3Hz), 7.16 (1H, t, J=7.7Hz), 7.24-7.33 (2H, m), 7.37 (1H, t, J=7.7Hz), 7.45 (2H, d, J=7.7Hz), 7.57 (1H, d, J=16.3Hz), 7.65 (2H, d, J=8.7Hz), 7.66 (1H, d, J=7.2Hz), 7.74 (1H, d, J=7.7Hz), 8.57 (1H, d, J=4.0Hz)。

(27-4) (E)-2-(2-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-2-(2-(2-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (710 mg) 及びm-クロロ過安息香酸 (595 mg) を用い、実施例1-4と同様の手法により、(E)-2-(2-(2-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシドを合成し、さらに、トリフルオロ酢酸 (3.0 ml) を用いて、実施例1-5と同様の手法により、目的化合物 (403.2 mg) を得た。

① (E)-2-(2-(2-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.41 (9H, s), 3.87 (3H, s), 4.18-4.22 (1H, m), 4.24-4.36 (1H, m), 6.92 (2H, d, J=8.9Hz), 7.06 (1H, d, J=8.0Hz), 7.11-7.34 (2H, m), 7.19 (1H, t, J=8.0Hz), 7.39 (1H, t, J=8.0Hz), 7.66 (2H, d, J=8.9Hz), 7.75 (1H, d, J=7.3Hz), 7.78-7.88 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=8.0Hz), 8.30 (1H, d, J=6.3Hz)。

② (E)-2-(2-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.87 (3H, s), 3.88-3.97 (1H, m), 4.66-4.78 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=8.0Hz), 6.92 (2H, d, J=8.9Hz), 7.12-7.19 (3H, m), 7.27 (1H, t, J=8.0Hz), 7.55 (1H, d, J=17.0Hz), 7.56 (2H, d, J=8.9Hz), 7.57 (1H, d, J=7.3H



z), 7.74(1H, d, J=8.0Hz), 8.18(1H, d, J=17.0Hz), 8.26(1H, d, J=6.6Hz).

(27-5) (E)-2-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-2-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (150 mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (130.4 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (57.5 mg)、N-メチルモルホリン (103.2 mg) 及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (79.7 mg) を用い、また、テトラヒドロピラニル基の脱保護には、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (67.9 mg) を用いて、実施例1-6と同様の手法により目的化合物 (109.8 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.82(3H, s), 3.85-4.08(1H, br s), 4.30-4.51(1H, br s), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 6.96(1H, d, J=8.1Hz), 7.14-7.19(2H, m), 7.26(1H, t, J=8.1Hz), 7.30(1H, t, J=8.1Hz), 7.36(1H, d, J=16.8Hz), 7.64(2H, d, J=8.8Hz), 7.65(1H, d, J=8.1Hz), 7.82(1H, d, J=7.7Hz), 7.90(1H, d, J=16.8Hz), 8.23(1H, d, J=6.4Hz), 8.62(1H, br s), 10.2 (1H, br s).

【0195】(実施例28) (E)-2-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号1-68)

(28-1) (E)-2-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-2-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (473.8 mg) 及びトリフルオロ酢酸 (3.0 ml) を用い、実施例1-5と同様の手法により目的化合物 (186.4 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.74(3H, s), 4.26(1H, br s), 4.38(1H, br s), 6.84(2H, d, J=9.0Hz), 7.05(1H, d, J=16.3Hz), 7.17(1H, d, J=7.8Hz), 7.25(1H, t, J=7.8Hz), 7.36(1H, t, J=7.8Hz), 7.48(1H, d, J=7.1Hz), 7.61-7.78(6H, m), 8.57(1H, br s).

(28-2) (E)-2-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-2-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フ

ェニル)ビニル)ピリジン (431.6 mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (389.3 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (164.9 mg)、N-メチルモルホリン (308.5 mg) 及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (237.8 mg) を用い、また、テトラヒドロピラニル基の脱保護には、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (107.7 mg) を用いて、実施例2-2と同様の手法により目的化合物 (137.6 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.67(1H, d, J=14.2Hz), 3.82(3H, s), 4.62(1H, d, J=14.2Hz), 6.71(1H, d, J=6.9Hz), 6.97(2H, d, J=8.8Hz), 7.15(1H, d, J=16.1Hz), 7.18-7.29(2H, m), 7.32-7.41(2H, m), 7.68(2H, d, J=8.8Hz), 7.75(1H, t, J=7.5Hz), 7.80(1H, d, J=7.5Hz), 8.04(1H, d, J=16.1Hz), 8.53(1H, d, J=4.3Hz), 9.88(1H, br s).

【0196】(実施例29) (E)-2-(2-(2-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号1-65)

(E)-2-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (100 mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (87.1 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (38.3 mg)、N-メチルモルホリン (68.9 mg) 及びアンモニア水 (28%、0.1 ml) を用い、実施例5と同様の手法により、目的化合物 (40.1 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.71(1H, d, J=12.3Hz), 3.84(3H, s), 4.36(1H, d, J=12.3Hz), 6.46(1H, s), 6.89(1H, d, J=7.3Hz), 6.92(2H, d, J=8.8Hz), 7.00(1H, d, J=18.8Hz), 7.17(1H, d, J=6.3, 7.3Hz), 7.25(1H, br s), 7.37(1H, dd, J=6.3, 7.3Hz), 7.40(1H, t, J=8.0Hz), 7.53(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(2H, d, J=8.8Hz), 7.63(1H, t, J=8.0Hz), 7.65(1H, d, J=18.8Hz), 7.86(1H, d, J=8.0Hz), 8.26(1H, d, J=6.3Hz).

【0197】(実施例30) (E)-2-(2-(2-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号1-66)

(E)-2-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (180.9 mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (163.4 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (69.1 mg)、N-メチルモルホリン (150.8 mg) 及びアンモニア水 (28%、0.2 ml) を用い、実施例5と同様の手法により、目的化合物 (177.0 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)



3.78(3H, s), 4.00-4.46(2H, m), 5.51(1H, s), 6.83(1H, s), 6.90(2H, d, J=9.0Hz), 6.98(1H, d, J=7.7Hz), 7.06(1H, d, J=16.1Hz), 7.17(1H, dd, J=5.1, 7.3Hz), 7.26(1H, t, J=7.7Hz), 7.30(1H, d, J=7.7Hz), 7.37(1H, t, J=7.7Hz), 7.64(2H, d, J=9.0Hz), 7.65(1H, d, J=5.1, 7.7Hz), 7.72(1H, d, J=16.1Hz), 7.75(1H, d, J=7.3Hz), 8.57(1H, d, J=5.1Hz).

【0198】(実施例31) (Z)-2-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号 2-11)

(31-1) (Z)-2-(2-(2-ニトロフェニル)ビニル)ピリジン

2-ニトロベンジルトリフェニルホスホニウムブロマイド(20.0g)をテトラヒドロフラン(300ml)に溶解し、-60°Cに冷却した。ここに、リチウムヘキサメチルジシラジド(1.0M in hexane, 48.4ml)を滴下し、この温度で40分間攪拌した。次いで、ピリジン-2-アルデヒド(4.75g)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を滴下し、室温で6時間攪拌した。系内に水を加えて、反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、目的化合物(5.09g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

6.84(1H, d, J=12.3Hz), 6.90(1H, d, J=8.0Hz), 7.05(1H, t, J=7.6Hz), 7.11(1H, d, J=12.3Hz), 7.25(1H, t, J=8.0Hz), 7.35-7.56(3H, m), 8.13(1H, d, J=8.0Hz), 8.48(1H, d, J=6.3Hz).

(31-2) (Z)-2-(2-(2-アミノフェニル)ビニル)ピリジン

(Z)-2-(2-(2-ニトロフェニル)ビニル)ピリジン(2.5g)をエタノール(20ml)及び水(10ml)の混合溶媒に溶解し、塩化アンモニウム(295mg)と鉄(1.29g)を加え、2時間30分間加熱還流した。反応終了後、不溶物をセライト濾過によりろ別し、溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチル及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下で留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物(1.72g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

6.68(1H, d, J=7.7Hz), 6.70(1H, d, J=8.2Hz), 7.76(1H, d, J=12.3Hz), 6.82(1H, d, J=12.3Hz), 7.04-7.20(2H, m), 7.21(1H, t, J=7.8Hz), 7.25(1H, d, J=7.8Hz), 7.41(1H, d, J=7.8Hz), 8.56(1H, d, J=6.5Hz).

(31-3) (Z)-2-(2-(2-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(Z)-2-(2-(2-(2-アミノフェニル)ビニル)ピリジン(1.71g)、ピリジン(3.2ml)及び4-メトキシベンゼンスルホニルクロライド(2.70g)を用い、実施例1-2と同様の手法により目的化合物(1.58g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.81(3H, s), 6.18(1H, d, J=12.5Hz), 6.65(1H, d, J=12.5Hz), 6.83(2H, d, J=9.0Hz), 6.88(1H, d, J=7.6Hz), 7.06-7.10(2H, m), 7.11(1H, dd, J=4.8, 8.2Hz), 7.25(1H, d, J=7.6Hz), 7.44(1H, t, J=7.6Hz), 7.57(1H, d, J=8.2Hz), 7.60(2H, d, J=9.0Hz), 8.26(1H, s), 8.51(1H, d, J=4.8Hz).

(31-4) (Z)-2-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(Z)-2-(2-(2-(2-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(1.58g)、プロモ酢酸tert-ブチルエステル(1.09g)及び炭酸カリウム(2.98g)を用い、実施例1-3と同様の手法により目的化合物(2.02g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.38(9H, s), 3.86(3H, s), 4.27(2H, br s), 6.72(1H, d, J=12.4Hz), 6.89(1H, d, J=12.4Hz), 6.94(2H, d, J=8.9Hz), 7.08(1H, t, J=7.8Hz), 7.11(1H, d, J=7.2Hz), 7.13(1H, d, J=7.8Hz), 7.16-7.19(3H, m), 7.40(1H, t, J=7.8Hz), 7.70(2H, d, J=8.9Hz), 8.55(1H, d, J=4.9Hz).

(31-5) (Z)-2-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(Z)-2-(2-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(500mg)及びm-クロロ過安息香酸(418.9mg)を用い、実施例1-4と同様の手法により目的化合物(383.3mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.37(9H, s), 3.88(3H, s), 4.23(2H, br s), 6.74(1H, d, J=12.5Hz), 6.88(1H, d, J=12.5Hz), 6.98(2H, d, J=8.9Hz), 7.10(1H, t, J=7.9Hz), 7.12(1H, d, J=7.9Hz), 7.12-7.23(4H, m), 7.37(1H, t, J=7.9Hz), 7.70(2H, d, J=8.9Hz), 8.27(1H, d, J=6.6Hz).

(31-6) (Z)-2-(2-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(Z)-2-(2-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシ

ド(380mg)をジクロロメタン(12.0ml)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(4.0ml)を加えて室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、トルエン(5.0ml)を加えて、系内に残存するトリフルオロ酢酸を共沸除去した。この操作を3回繰り返して粗精製状態の目的化合物(約225mg)を得、これ以上の精製操作を行わずに、引き続き、アミンとの縮合反応に使用した。

(31-7) (Z)-2-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(Z)-2-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(約110mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(85.3mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(36.0mg)、N-メチルモルホリン(78.7mg)及び0-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン(52.1mg)を用い、またテトラヒドロピラニル基の脱保護には、p-トルエンスルホン酸・1水和物(47.4mg)を用いて、実施例1-6と同様の手法により、目的化合物(32.0mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.31-3.82(1H, br s), 3.89(3H, s), 4.09-4.52(1H, br s), 6.60(1H, d, J=8.0Hz), 6.98(2H, d, J=8.8Hz), 7.02-7.11(2H, m), 7.16(1H, t, J=6.3Hz), 7.17-7.28(2H, m), 7.21(1H, d, J=12.5Hz), 7.29-7.36(2H, m), 7.39(1H, d, J=12.5Hz), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 8.28(1H, d, J=6.3Hz), 9.24-9.88(1H, m)。

【0199】(実施例32) (Z)-2-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号2-12)

(32-1) (Z)-2-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(Z)-2-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(500mg)をジクロロメタン(12.0ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(8.0ml)を加えて、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、トルエン(7.0ml)を加えて、系内に残存するトリフルオロ酢酸を共沸除去した。この操作を3回繰り返して、粗精製状態の目的化合物(約300mg)を得、これ以上の精製操作を行わずに、引き続き、アミンとの縮合反応に使用した。

(32-2) (Z)-2-(2-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

ジン

(Z)-2-(2-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(約200mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(180.9mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(76.5mg)、N-メチルモルホリン(167.0mg)及び0-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン(110.5mg)を用い、また、テトラヒドロピラニル基の脱保護には、p-トルエンスルホン酸・1水和物(73.7mg)を用いて、実施例2-2と同様の手法により、目的化合物(83.0mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.90(3H, s), 4.06-4.67(2H, br s), 6.61(1H, d, J=7.5Hz), 6.84(1H, d, J=7.5Hz), 6.98(1H, d, J=12.1Hz), 7.00(2H, d, J=8.8Hz), 7.03(1H, t, J=7.5Hz), 7.06(1H, t, J=7.5Hz), 7.17(1H, dd, J=5.1, 7.9Hz), 7.32(1H, d, J=12.1Hz), 7.35(1H, d, J=7.9Hz), 7.72(1H, t, J=7.9Hz), 7.76(2H, d, J=8.8Hz), 8.33(1H, d, J=5.1Hz), 9.81-11.02(1H, m)。

【0200】(実施例33) (Z)-2-(2-(2-(2-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号2-9)

(Z)-2-(2-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(約170mg)水溶性カルボジイミド・塩酸塩(148.0mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(62.6mg)、N-メチルモルホリン(175.7mg)及びアンモニア水(28%、0.2ml)を用い、実施例5と同様の手法により、目的化合物(42.8mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.84-4.55(2H, m), 3.91(3H, s), 5.60(1H, br s), 6.86(1H, d, J=7.8Hz), 6.89(1H, d, J=7.8Hz), 7.00(2H, d, J=8.8Hz), 7.04(1H, d, J=12.2Hz), 7.05(1H, br s), 7.06-7.25(5H, m), 7.20(1H, d, J=12.2Hz), 7.65(2H, d, J=8.8Hz), 8.25(1H, d, J=6.5Hz)。

【0201】(実施例34) (Z)-2-(2-(2-(2-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号2-10)

(Z)-2-(2-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(約147mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(133.1mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(56.3mg)、N-メチルモルホリン(157.9mg)及びアンモニア水(28%、0.3ml)を用い、実施例5と同様の手法により、目

的化合物 (107.7 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.90(3H, s), 3.99-4.46(2H, m), 5.43(1H, s), 6.78(1H, d, J=8.8Hz), 6.83(1H, d, J=12.4Hz), 6.93-7.03(2H, m), 6.99(2H, d, J=8.9Hz), 7.06(1H, dd, J=5.5, 8.8Hz), 7.10-7.22(3H, m), 7.16(1H, d, J=12.4Hz), 7.41(1H, t, J=7.9Hz), 7.66(2H, d, J=8.9Hz), 8.49(1H, d, J=5.5Hz)。

【0202】(実施例35) (Z)-3-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号 2-7)

(35-1) (Z)-3-(2-(2-ニトロフェニル)ビニル)ピリジン

2-ニトロベンジルトリフェニルホスホニウムブロマイド (20.0 g) をテトラヒドロフラン (300 ml) に溶解し、-60°C に冷却した。ここへ、リチウムヘキサメチルジシラジド (1.0 M in hexane, 48.4 ml) を滴下し、この温度で40分間攪拌した。次いで、ピリジン-3-アルデヒド (4.75 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を滴下し、室温で6時間攪拌した。系内に水を加えて、反応を停止し、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、目的化合物 (6.52 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

6.84(1H, d, J=11.9Hz), 7.16(1H, d, J=11.9Hz), 7.19(1H, d, J=7.9Hz), 7.33(1H, t, J=7.9Hz), 7.42(1H, d, J=7.9Hz), 7.52-7.67(2H, m), 8.24(1H, dd, J=4.3, 7.4Hz), 8.44(1H, s), 8.49(1H, d, J=4.3Hz)。

(35-2) (Z)-3-(2-(2-アミノフェニル)ビニル)ピリジン

(Z)-3-(2-(2-ニトロフェニル)ビニル)ピリジン (2.80 g) を酢酸 (53 ml) に溶解し、水浴に浸けて、冷却した。ここへ亜鉛粉末 (20.2 g) を少量ずつ分け入れ、室温で2時間攪拌した。不溶物をセライト濾過によりろ別して、溶媒を減圧下留去した後、トルエン (15 ml) で酢酸を共沸除去 (3回) し、次いで、酢酸エチル及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下で留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 (2.37 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.72(2H, br s), 6.62(1H, d, J=12.1Hz), 6.67(1H, d, J=12.1Hz), 6.69(1H, d, J=8.0Hz), 6.71(1H, d, J=7.5Hz), 7.02(1H, d, J=7.5Hz), 7.09(1H, t, J=7.5Hz), 7.10(1H, t, J=7.5Hz), 7.49(1H, dd, J=4.9, 8.0Hz), 8.38(1H, d, J=4.9Hz), 8.47(1H, br s)。

(35-3) (Z)-3-(2-(2-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(Z)-3-(2-(2-アミノフェニル)ビニル)ピリジン (2.37 g)、ピリジン (3.1 ml) をジクロロメタン (50 ml) に溶解し、0°C に冷却した。次いで、4-メトキシベンゼンスルホニルクロライド (3.74 g) を加え、室温で3時間30分攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、反応を停止した。酢酸エチルで抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的化合物 (4.39 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.79(3H, s), 6.35(1H, d, J=12.0Hz), 6.53(1H, br s), 6.63(1H, d, J=12.0Hz), 6.81(2H, d, J=8.9Hz), 6.96-7.07(3H, m), 7.10(1H, d, J=7.8Hz), 7.27(1H, t, J=7.8Hz), 7.54(1H, d, J=7.8Hz), 7.64(2H, d, J=8.9Hz), 8.26(1H, br s), 8.38(1H, br s)。

(35-4) (Z)-3-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(Z)-3-(2-(2-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (1.0 g)、プロモ酢酸tert-ブチルエステル (692.3 mg) 及び炭酸カリウム (1.12 g) を用い、実施例1-3と同様の手法により目的化合物 (357.6 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.38(9H, s), 3.86(3H, s), 4.25(2H, br s), 6.61(1H, d, J=12.3Hz), 6.92(1H, d, J=8.0Hz), 6.94(2H, d, J=8.8Hz), 7.02-7.18(5H, m), 7.49(1H, d, J=8.0Hz), 7.69(2H, d, J=8.8Hz), 8.39(1H, d, J=3.9Hz), 8.45(1H, br s)。

(35-5) (Z)-3-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(Z)-3-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (350 mg) 及びm-クロロ過安息香酸 (256.8 mg) を用い、実施例1-4と同様の手法により目的化合物 (307.7 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.37(9H, s), 3.89(3H, s), 4.20(2H, br s), 6.52(1H, d, J=12.3Hz), 6.89(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(2H, d, J=8.9Hz), 7.09-7.23(5H, m), 7.27(1H, t, J=8.1Hz), 7.67(2H, d, J=8.9Hz), 8.05(1H, d, J=6.5Hz), 8.16(1H, br s)。



(35-6) (Z)-3-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(Z)-3-(2-(2-(N-(*tert*-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (307 mg) をジクロロメタン (6.0 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2.0 ml) を加えて、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、トルエン (6 ml) を加えて、系内に残存するトリフルオロ酢酸を共沸除去した。この操作を3回繰り返し、粗精製状態の目的化合物 (約280 mg) を得、これ以上の精製操作を行わずに、引き続き、アミンとの縮合反応に使用した。

(35-7) (Z)-3-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(Z)-3-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (約136 mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (118.9 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (50.3 mg)、N-メチルモルホリン (141.1 mg) 及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (63.6 mg) を用い、また、テトラヒドロピラニル基の脱保護には、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (25.3 mg) を用いて、実施例1-6と同様の手法により、目的化合物 (78.0 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)  
3.73-4.11 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.11-4.48 (1H, m), 6.56 (1H, d, J=12.1Hz), 6.78 (1H, d, J=7.8Hz), 6.99 (2H, d, J=8.9Hz), 7.08 (1H, d, J=8.1Hz), 7.14-7.22 (3H, m), 7.24 (1H, d, J=7.8Hz), 7.38 (1H, d, J=12.1Hz), 7.66 (2H, d, J=8.9Hz), 7.89 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=6.3Hz), 9.23 (1H, br s), 10.37 (1H, br s)。

【0203】(実施例36) (Z)-3-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (例示化合物番号2-8)

(36-1) (Z)-3-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(Z)-3-(2-(2-(N-(*tert*-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (287.7 mg) を、ジクロロメタン (6.0 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2.0 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去した後、トル

エン (6.0 ml) を加えて、系内に残存するトリフルオロ酢酸を共沸除去した。この操作を3回繰り返し、粗精製状態の目的化合物 (約260 mg) を得、これ以上の精製操作を行わずに、引き続き、アミンとの縮合反応に使用した。

(36-2) (Z)-3-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(Z)-3-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (約127 mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (115 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (48.6 mg)、N-メチルモルホリン (136.6 mg) 及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (61.5 mg) を用い、また、テトラヒドロピラニル基の脱保護には、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (68.5 mg) を用いて、実施例2-2と同様の手法により目的化合物 (63.8 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)  
3.88 (3H, s), 4.07-4.28 (2H, m), 6.61 (1H, d, J=12.2Hz), 6.91 (1H, d, J=6.6Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.04-7.16 (5H, m), 7.54 (1H, d, J=8.0Hz), 7.69 (2H, d, J=8.8Hz), 8.37 (1H, d, J=4.5Hz), 8.44 (1H, br s), 8.60-9.16 (1H, m), 10.42 (1H, br s)。

【0204】(実施例37) (Z)-3-(2-(2-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (例示化合物番号2-5)

(Z)-3-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (約136 mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (118.9 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (50.3 mg)、N-メチルモルホリン (141.4 mg) 及びアンモニア水 (28%、0.2 ml) を用い、実施例5と同様の手法により、目的化合物 (69.6 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)  
3.77-4.46 (2H, m), 3.91 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=12.2Hz), 6.74 (1H, d, J=7.3Hz), 7.00 (2H, d, J=9.1Hz), 7.03 (1H, d, J=7.9Hz), 7.08 (1H, d, J=7.9Hz), 7.13-7.26 (3H, m), 7.23 (1H, d, J=12.2Hz), 7.64 (2H, d, J=9.1Hz), 8.03 (1H, d, J=6.3Hz), 8.10 (1H, br s)。

【0205】(実施例38) (Z)-3-(2-(2-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (例示化合物番号2-6)

(Z)-3-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)



-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ピリジン(約127mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(115.1mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(48.6mg)、N-メチルモルホリン(136.6mg)及びアンモニア水(28%、0.2ml)を用い、実施例5と同様の手法により、目的化合物(110.1mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.90(3H, m), 3.99-4.52(2H, m), 5.52(1H, s), 6.69(1H, d, J=12.3Hz), 6.76(1H, d, J=7.5Hz), 6.90(1H, s), 6.99(2H, d, J=9.1Hz), 7.07(1H, dd, J=4.9, 8.0Hz), 7.13(1H, d, J=12.3Hz), 7.13-7.22(3H, m), 7.37(1H, d, J=7.5Hz), 7.64(2H, d, J=9.1Hz), 8.37-8.44(2H, m)。

【0206】(実施例39) 4-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルカルボニルアミノ)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号4-3)

(39-1) 2-アミノ安息香酸-4-ニトロベンジルエステル

2-アミノ安息香酸(2.74g)、4-ニトロベンジルアルコール(5.36g)、ジメチルアミノピリジン(4.88g)及びヒドロキシベンゾトリアゾール(2.97g)のジクロロメタン(60ml)溶液を0°Cに冷却し、ここへ水溶性カルボジイミド(6.71g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、系内に水を加え、ジエチルエーテル及びテトラヒドロフランで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去した後、得られる粗生成物に酢酸エチルを加えて、超音波をかけて洗浄し、析出した固体をろ別し、減圧下で乾燥し、目的化合物(1.96g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

5.42(2H, s), 5.74(2H, br s), 6.68(1H, d, J=7.6Hz), 6.69(1H, t, J=7.6Hz), 7.31(1H, t, J=7.6Hz), 7.60(2H, d, J=8.2Hz), 7.93(1H, d, J=7.6Hz), 8.26(2H, d, J=8.2Hz)。

(39-2) 2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)安息香酸-4-ニトロベンジルエステル  
2-アミノ安息香酸-4-ニトロベンジルエステル(544.5mg)、ピリジン(0.44ml)をジクロロメタン(7.0ml)に溶解し、0°Cに冷却した。ここへ、4-メトキシベンゼンスルホニルクロライド(620mg)を加えて、室温で1時間攪拌した後に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、反応を停止した。酢酸エチルで抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4:1、次いで、ヘキサン：酢酸エチル：テトラヒドロフラン=3:2:2)により精製して、目的化合物(884mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.80(3H, s), 5.41(2H, s), 6.98(2H, d, J=8.3Hz), 7.06(1H, t, J=7.7Hz), 7.50(1H, t, J=7.7Hz), 7.57(2H, d, J=8.3Hz), 7.71(1H, d, J=7.7Hz), 7.79(2H, d, J=8.5Hz), 7.98(1H, d, J=7.7Hz), 8.27(2H, d, J=8.5Hz)。

(39-3) 2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)安息香酸-4-ニトロベンジルエステル

2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)安息香酸-4-ニトロベンジルエステル(880mg)、ブromo酢酸t-ブチルエステル(780.2mg)及び炭酸カリウム(829.3mg)を用い、実施例1-3と同様の手法により目的化合物(898.4mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.44(9H, s), 3.86(3H, s), 4.11(1H, d, J=16.8Hz), 4.64(1H, d, J=16.8Hz), 5.42(2H, s), 6.82(1H, d, J=7.7Hz), 6.88(2H, d, J=8.5Hz), 7.14(1H, t, J=7.7Hz), 7.55(2H, d, J=8.5Hz), 7.71(1H, d, J=7.7Hz), 7.81(2H, d, J=8.5Hz), 7.87(1H, d, J=7.7Hz), 8.28(2H, d, J=8.5Hz)。

(39-4) 2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)安息香酸

2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)安息香酸-4-ニトロベンジルエステル(690.5mg)を、メタノール(15.0ml)及びテトラヒドロフラン(1.5ml)の混合溶液に溶解し、パラジウム炭素(10%、約50mg)を加えて、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応終了後、不溶物をセライトでろ別した後に、溶媒を減圧下で留去し、ジエチルエーテルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層に濃塩酸を加えて酸性とした(pH=1.5)。この水層を酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、目的化合物(524mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.42(9H, s), 3.87(3H, s), 4.16(1H, br s), 4.67(1H, br s), 6.72(1H, d, J=8.0Hz), 6.93(2H, d, J=8.8Hz), 7.36-7.51(2H, m), 7.50(2H, d, J=8.8Hz), 8.02(1H, d, J=8.0Hz)。

(39-5) 4-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルカルボニルアミノ)ピリジン

2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)安息香酸(500mg)のテトラヒドロフラン(3.0ml)溶液を-10°Cに冷却し、トリエチルアミン(0.33ml)、ジエトキシホスホニウムシアニド(386.9

mg)を加え、20分間攪拌した。次いで、4-アミノピリジン(334.8mg)を加えて、室温で6時間攪拌した。反応系中に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=15:1)で精製して目的化合物(565.9mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.44(9H, s), 3.84(3H, s), 4.05(1H, d, J=16.7Hz), 4.59(1H, d, J=16.7Hz), 6.65(1H, d, J=7.9Hz), 6.93(2H, d, J=9.1Hz), 7.17(1H, t, J=7.9Hz), 7.24(2H, d, J=9.1Hz), 7.25(1H, t, J=7.9Hz), 7.78(2H, d, J=6.1Hz), 8.04(1H, d, J=7.9Hz), 8.46(2H, d, J=6.1Hz).

(39-6) 4-(2-(N-(4-メトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルカルボニルアミノ)ピリジン1-オキシド

4-(2-(N-(4-メトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルカルボニルアミノ)ピリジン(373.4mg)及びm-クロロ過安息香酸(145.6mg)を用いて、実施例1-4と同様の手法により目的化合物(383mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.45(9H, s), 3.87(3H, s), 4.03(1H, d, J=17.3Hz), 4.64(1H, d, J=17.3Hz), 6.59(1H, d, J=7.9Hz), 6.92(2H, d, J=8.7Hz), 7.38(1H, t, J=7.9Hz), 7.41(2H, d, J=8.7Hz), 7.44(1H, t, J=7.9Hz), 7.87(2H, d, J=7.1Hz), 8.04(1H, d, J=7.9Hz), 8.21(2H, d, J=7.1Hz).

(39-7) 4-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルカルボニルアミノ)ピリジン1-オキシド

4-(2-(N-(4-メトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルカルボニルアミノ)ピリジン1-オキシド(380mg)及びトリフルオロ酢酸(2.0ml)を用い、実施例1-5と同様の手法により目的化合物(318mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>)

3.90(3H, s), 4.12(1H, d, J=16.6Hz), 4.73(1H, d, J=16.6Hz), 6.63(1H, d, J=7.8Hz), 6.93(2H, d, J=8.3Hz), 7.35-7.54(4H, m), 8.06(1H, d, J=7.8Hz), 8.13(2H, d, J=7.0Hz), 8.52(2H, d, J=7.0Hz).

(39-8) 4-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルカルボニルアミノ)ピリジン1-オキシド

4-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルカルボニルアミノ)ピリジン1-オキシド(230.6mg)

g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(191.8mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(74.3mg)、N-メチルモルホリン(151.7mg)及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン(118.1mg)を用い、また、テトラヒドロピラニル基の脱保護には、p-トルエンスルホン酸・1水和物(19.0mg)を用いて、実施例1-6と同様の手法により目的化合物(25mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.88(3H, s), 4.05(1H, d, J=17.4Hz), 4.68(1H, d, J=17.4Hz), 5.98(1H, s), 6.61(1H, d, J=7.8Hz), 6.95(2H, d, J=8.3Hz), 7.28(1H, t, J=7.8Hz), 7.36(2H, d, J=8.3Hz), 7.43(1H, t, J=7.8Hz), 7.83(2H, d, J=7.2Hz), 8.11(1H, d, J=7.8Hz), 8.24(2H, d, J=7.2Hz), 10.88(1H, br s), 11.47(1H, br s).

【0207】(実施例40) 4-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルカルボニルアミノ)ピリジン(例示化合物番号4-4)

(40-1) 4-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルカルボニルアミノ)ピリジン

4-(2-(N-(4-メトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルカルボニルアミノ)ピリジン(565.9mg)及びトリフルオロ酢酸(4.0ml)を用い、実施例1-5と同様の手法により目的化合物(500mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

3.64(3H, s), 4.43(1H, d, J=17.2Hz), 5.22(1H, d, J=17.2Hz), 6.87-6.90(3H, m), 7.13(1H, t, J=7.9Hz), 7.38(2H, d, J=8.8Hz), 7.46(2H, d, J=8.8Hz), 7.75(1H, d, J=7.9Hz), 7.99(2H, d, J=6.2Hz), 8.68(2H, d, J=6.2Hz).

(40-2) 4-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルカルボニルアミノ)ピリジン

4-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルカルボニルアミノ)ピリジン(87.7mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(76.7mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(29.6mg)、N-メチルモルホリン(60.7mg)及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン(46.9mg)を用い、また、テトラヒドロピラニル基の脱保護には、p-トルエンスルホン酸・1水和物(21.6mg)を用いて、実施例2-2と同様の手法により目的化合物(12mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.84(3H, s), 4.07(1H, d, J=16.8Hz), 4.59(1H, d, J=16.8Hz), 5.84(1H, s), 6.62(1H, d, J=7.8Hz), 6.90(2

H, d, J=7.8Hz), 7.14(1H, t, J=7.8Hz), 7.30(1H, t, J=7.8Hz), 7.36(2H, d, J=8.9Hz), 7.81(2H, d, J=6.1Hz), 8.08(1H, d, J=7.8Hz), 8.51(2H, d, J=6.1Hz), 9.56(1H, br s), 10.74(1H, br s).

【0208】(実施例41) 4-(2-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルカルボニルアミノ)ピリジン (例示化合物番号4-2)

4-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルカルボニルアミノ)ピリジン(251.8mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(214mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(113.1mg)、N-メチルモルホリン(225.7mg)及びアンモニア水(28%、0.5ml)を用い、実施例5と同様の手法により目的化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.87(3H, s), 4.08(1H, d, J=15.8Hz), 4.65(1H, d, J=15.8Hz), 6.67(1H, s), 6.72(1H, d, J=7.8Hz), 6.91(2H, d, J=8.8Hz), 7.38(1H, dd, J=7.5, 7.8Hz), 7.44(2H, d, J=8.8Hz), 7.45(1H, dd, J=7.5, 7.8Hz), 7.81(2H, d, J=6.1Hz), 7.90(1H, d, J=7.5Hz), 7.98(1H, br s), 8.48(2H, d, J=6.1Hz), 11.68(1H, brs).

【0209】(実施例42) 4-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン 1-オキシド (例示化合物番号5-3)

(42-1) 4-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン

O-フェニレンジアミン(3.24g)をジクロロメタン(30ml)に溶解し、0°Cに冷却した後、ピリジン(2.4ml)と4-メトキシベンゼンスルホニルクロライド(6.2g)を順次加えて、室温で3時間撹拌した。反応系中に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、反応を停止し、酢酸エチルで抽出して、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる粗生成物のうちの一部(2.58g)をジクロロメタン(50ml)に溶解し、0°Cに冷却して、ここへ、N-メチルモルホリン(3.0ml)、イソニコチン酸(1.0g)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(550mg)及び水溶性カルボジイミド(1.37g)を加えた後、室温で4時間撹拌した。反応終了後、反応系中に水を加えて、酢酸エチルにより抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：1～0：1)で精製して、目的化合物(584.6mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.87(3H, s), 6.39(1H, s), 6.55(1H, d, J=7.6Hz), 6.

92(2H, d, J=8.5Hz), 6.98(1H, t, J=7.6Hz), 7.35(1H, t, J=7.6Hz), 7.60(2H, d, J=8.5Hz), 7.86(2H, d, J=6.6Hz), 8.30(1H, d, J=7.6Hz), 8.83(2H, d, J=6.6Hz), 9.48(1H, br s).

(42-2) 4-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン

4-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン(580mg)、プロモ酢酸t-ブチルエステル(446mg)及び炭酸カリウム(632mg)を用い、実施例1-3と同様の手法により目的化合物(752mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.43(9H, s), 3.74(1H, d, J=17.9Hz), 3.82(3H, s), 4.75(1H, d, J=17.9Hz), 6.74(1H, d, J=7.9Hz), 6.81(2H, d, J=7.8Hz), 7.04(1H, t, J=7.9Hz), 7.40(1H, t, J=7.9Hz), 7.54(2H, d, J=7.8Hz), 7.85(2H, d, J=6.9Hz), 8.48(1H, d, J=7.9Hz), 8.81(2H, d, J=6.9Hz).

(42-3) 4-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン 1-オキシド

4-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン(401mg)及びm-クロロ過安息香酸(308mg)を用い、実施例1-4と同様の手法により目的化合物(316mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.45(9H, s), 3.70(1H, d, J=17.9Hz), 3.85(3H, s), 4.73(1H, d, J=17.9Hz), 6.67(1H, d, J=8.0Hz), 6.87(2H, d, J=9.0Hz), 7.02(1H, t, J=8.0Hz), 7.40(1H, t, J=8.0Hz), 7.55(2H, d, J=9.0Hz), 8.04(2H, d, J=7.3Hz), 8.29(2H, d, J=7.3Hz), 8.46(1H, d, J=8.0Hz).

(42-4) 4-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン 1-オキシド

4-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン 1-オキシド(217mg)及びトリフルオロ酢酸(6.0ml)を用い、実施例1-5と同様の手法により目的化合物(100.2mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

3.31(3H, s), 3.92-4.29(1H, m), 4.58-4.93(1H, m), 6.80(1H, d, J=8.0Hz), 7.05(2H, d, J=8.8Hz), 7.10(1H, t, J=8.0Hz), 7.42(1H, t, J=8.0Hz), 6.59(2H, d, J=8.8Hz), 7.93(2H, d, J=7.2Hz), 8.23(1H, d, J=8.0Hz), 8.42(2H, d, J=7.2Hz).

(42-5) 4-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカ



ルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン  
1-オキシド

4-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン 1-オキシド (137.2mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (115mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (60.8mg)、N-メチルモルホリン (121.4mg) 及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (70.3mg) を用い、また、テトラヒドロピラニル基の脱保護には、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (61.6mg) を用いて、実施例1-6と同様の手法により目的化合物 (71.1mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.79(1H, br d, J=16.6Hz), 3.81(3H, s), 4.66(1H, br d, J=16.6Hz), 6.83(1H, d, J=8.1Hz), 7.04(2H, d, J=8.9Hz), 7.13(1H, d, J=8.1Hz), 7.42(1H, t, J=8.1Hz), 7.56(2H, d, J=8.9Hz), 8.01(2H, d, J=7.2Hz), 8.18(1H, d, J=8.1Hz), 8.40(2H, d, J=7.2Hz), 9.27(1H, br s), 10.94(1H, br s), 10.98(1H, br s)。

【0210】(実施例43) 4-(2-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン

1-オキシド(例示化合物番号5-1)

4-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン 1-オキシド (80mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (67.1mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (35.4mg)、N-メチルモルホリン (0.07ml) 及びアンモニア水 (28%、0.1ml) を用い、実施例5と同様の手法により、目的化合物 (46.2mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.81(3H, s), 3.87(1H, br d, J=17.5Hz), 4.72(1H, br d, J=17.5Hz), 6.84(1H, d, J=7.5Hz), 7.04(2H, d, J=9.0Hz), 7.12(1H, t, J=7.5Hz), 7.42(1H, t, J=7.5Hz), 7.55(2H, d, J=9.0Hz), 7.67(1H, br s), 7.87(1H, br s), 8.00(2H, d, J=7.1Hz), 8.19(1H, d, J=7.5Hz), 8.39(2H, d, J=7.1Hz), 11.24(1H, br s)。

【0211】(実施例44) 4-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン(例示化合物番号5-4)

(44-1) 4-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン

4-(2-(N-(ヒドロキシルカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン (400mg) 及びト

リフルオロ酢酸 (6.0ml) を用い、実施例1-5と同様の手法により、目的化合物 (335mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.78(1H, m), 3.86(3H, s), 3.97(1H, m), 6.71(1H, d, J=7.9Hz), 6.90(2H, d, J=8.2Hz), 7.07(1H, t, J=7.9Hz), 7.42(1H, t, J=7.9Hz), 7.58(2H, d, J=8.2Hz), 8.32(2H, d, J=6.8Hz), 8.38(1H, d, J=7.9Hz), 8.59(2H, d, J=6.8Hz)。

(44-2) 4-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン

4-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン (110.3mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (95.9mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (43.9mg)、N-メチルモルホリン (101.2mg) 及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (58.6mg) を用い、また、テトラヒドロピラニル基の脱保護には、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (44.2mg) を用いて、実施例2-2と同様の手法により、目的化合物 (56.0mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.78(1H, br d, J=16.5Hz), 3.81(3H, s), 4.64(1H, br d, J=16.5Hz), 6.79(1H, d, J=8.0Hz), 7.04(2H, d, J=8.8Hz), 7.13(1H, t, J=8.0Hz), 7.44(1H, t, J=8.0Hz), 7.57(2H, d, J=8.8Hz), 7.99(2H, d, J=5.9Hz), 8.24(1H, d, J=8.0Hz), 8.84(2H, d, J=5.9Hz), 9.25(1H, br s), 10.92(1H, br s), 11.02(1H, br s)。

【0212】(実施例45) 4-(2-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン(例示化合物番号5-2)

4-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニルアミノカルボニル)ピリジン (110.3mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (95.9mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (43.9mg)、N-メチルモルホリン (101.2mg) 及びアンモニア水 (28%、0.1ml) を用い、実施例5と同様の手法により、目的化合物 (85.6mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.78(1H, br d, J=17.3Hz), 3.79(3H, s), 4.91(1H, br d, J=17.3Hz), 6.47(1H, br s), 6.78(2H, d, J=8.9), 6.88(1H, d, J=7.9Hz), 7.07(1H, t, J=7.9Hz), 7.34(1H, br s), 7.39(1H, t, J=7.9Hz), 7.54(2H, d, J=8.9Hz), 7.99(2H, d, J=5.9Hz), 8.35(1H, d, J=7.9Hz), 8.77(2H, d, J=5.9Hz), 11.12(1H, br s)。

【0213】(実施例46) 4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-



メトキシベンゼンスルホニル) アミノ) フェニル) エチレン) ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号3-3)  
(46-1) 4-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ) フェニル) エチレン) ピリジン

(E)-4-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ) フェニル) ビニル) ピリジン (569.4 mg) を酢酸 (15 ml) に溶解し、水浴に浸した系内に亜鉛粉末 (1.55 g) を加えた後、室温で3時間撹拌した。反応終了後、反応液からセライト濾過により不溶物を除去し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 (372.0 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.36(9H, s), 2.90-3.00(1H, m), 3.00-3.08(1H, m), 3.08-3.24(2H, m), 3.87(3H, s), 4.06(1H, d, J=17.3Hz), 4.19(1H, d, J=17.3Hz), 6.86(1H, d, J=8.0Hz), 6.94(2H, d, J=8.8Hz), 7.09(1H, d, J=8.0Hz), 7.24(2H, d, J=3.7Hz), 7.29(1H, d, J=8.0Hz), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.63(2H, d, J=8.9Hz), 8.51(2H, d, J=3.7Hz).

(46-2) 4-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ) フェニル) エチレン) ピリジン 1-オキシド

4-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ) フェニル) エチレン) ピリジン (186.8 mg) 及び m-クロロ過安息香酸 (155.8 mg) を用い、実施例1-4と同様の手法により目的化合物 (171.6 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.35(9H, s), 2.87-3.26(4H, m), 3.86(3H, s), 4.04(1H, d, J=17.1Hz), 4.22(1H, d, J=17.1Hz), 6.82(1H, d, J=7.8Hz), 6.95(2H, d, J=8.9Hz), 7.03(1H, t, J=7.8Hz), 7.12(2H, d, J=6.9Hz), 7.31(1H, t, J=7.8Hz), 7.35(1H, t, J=7.8Hz), 7.58(2H, d, J=8.9Hz), 8.25(2H, d, J=6.9Hz).

(46-3) 4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ) フェニル) エチレン) ピリジン 1-オキシド

4-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ) フェニル) エチレン) ピリジン 1-オキシド (171.6 mg) をジクロロメタン (4.0 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2.0 ml) を加えて、室温で4時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去した後、トルエン (7.0 ml) を加えて、系内に残存するトリフルオロ酢酸を共沸除去した。この操作を3回繰り返す。

返し、粗精製状態の目的化合物 (約140 mg) を得、これ以上の精製操作を行わずに、引き続き、アミンとの縮合反応に使用した。

(46-4) 4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ) フェニル) エチレン) ピリジン 1-オキシド

4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ) フェニル) エチレン) ピリジン 1-オキシド (約69 mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (60.0 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (31.7 mg)、N-メチルモルホリン (63.3 mg) 及び o-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (36.7 mg) を用い、また、テトラヒドロピラニル基の脱保護には、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (32.6 mg) を用いて、実施例1-6と同様の手法により、目的化合物 (12.5 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

2.82-2.97(3H, m), 3.12-3.29(1H, m), 3.83(1H, br d, J=15.2Hz), 3.85(3H, s), 4.18(1H, br d, J=15.2Hz), 6.61(1H, d, J=7.9Hz), 7.10(1H, t, J=7.9Hz), 7.11(2H, d, J=9.0Hz), 7.28(1H, t, J=7.9Hz), 7.35(2H, d, J=6.8Hz), 7.39(1H, d, J=7.9Hz), 7.58(2H, d, J=9.0Hz), 8.16(2H, d, J=6.8Hz), 8.91(1H, br s), 10.51(1H, br s).

【0214】(実施例47) 4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ) フェニル) エチレン) ピリジン(例示化合物番号3-4)

(47-1) 4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ) フェニル) エチレン) ピリジン

4-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ) フェニル) エチレン) ピリジン (186.8 mg) をジクロロメタン (5.0 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2.0 ml) を加えて、室温で1.5時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去した後、トルエン (7.0 ml) を加えて、系内に残存するトリフルオロ酢酸を共沸除去した。この操作を3回繰り返す粗精製状態の目的化合物 (約165 mg) を得、これ以上の精製操作を行わずに、引き続き、アミンとの縮合反応に使用した。

(47-2) 4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ) フェニル) エチレン) ピリジン

4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ) フェニル) エチレン) ピリジン (約72 mg)、水溶性カルボ

ジイミド・塩酸塩 (57.4 mg)、ヒドロキシベンゾ  
トリアゾール (30.4 mg)、N-メチルモルホリン  
(68.3 mg) 及びO-テトラヒドロピラニルヒドロ  
キシルアミン (35.2 mg) を用い、また、テトラヒ  
ドロピラニル基の脱保護には、p-トルエンスルホン酸  
・1水和物 (34.2 mg) を用いて、実施例2-2と  
同様の手法により、目的化合物 (34.2 mg) を得  
た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ )

2.73-3.28(4H, m), 3.86(1H, br d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 3.88(3  
H, s), 4.32(1H, br d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 6.56(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$   
z), 6.96(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.08(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.  
11-7.21(2H, m), 7.23-7.37(2H, m), 7.59(2H, d,  $J=8.$   
6Hz), 8.31-8.40(2H, m)。

【0215】(実施例48) 4-(2-(2-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベン  
ゼンスルホニル)アミノ)フェニル)エチレン)ピリジ  
ン 1-オキシド (例示化合物番号3-1)

4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニ  
ル)エチレン)ピリジン 1-オキシド (約69m  
g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (60.0m  
g)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (31.7m  
g)、N-メチルモルホリン (63.3mg) 及びアン  
モニア水 (28%、0.15ml) を用い、実施例5と  
同様の手法により、目的化合物 (11.2mg) を得  
た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ )

2.81-2.95(3H, m), 3.13-3.29(1H, m), 3.85(3H, s),  
3.96(1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 4.21(1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 6.71  
(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.01(1H, br s), 7.10(2H, d,  $J=8.8$   
Hz), 7.12(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.29(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ),  
7.32(1H, br s), 7.34(2H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.39(1H, d,  
 $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.57(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.15(2H, d,  $J=6.9\text{H}$   
z)。

【0216】(実施例49) 4-(2-(2-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベン  
ゼンスルホニル)アミノ)フェニル)エチレン)ピリジ  
ン (例示化合物番号4-2)

4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミ  
ノ)フェニル)エチレン)ピリジン (約72mg)、水溶性カルボ  
ジイミド・塩酸塩 (57.5mg)、ヒドロキシベンゾ  
トリアゾール (30.4mg)、N-メチルモルホリン  
(68.3mg) 及びアンモニア水 (28%、0.2m  
l) を用い、実施例5と同様の手法により、目的化合物  
(43.7mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ )

2.85-3.09(2H, m), 3.09-3.16(2H, m), 3.85(1H, br d,  
 $J=16.6\text{Hz}$ ), 3.89(3H, s), 4.23(1H, br d,  $J=16.6\text{Hz}$ ),

5.47(1H, s), 6.64(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.66(1H, br s),  
6.97(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.12(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.18  
(2H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.30(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.34(1H,  
d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.60(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.53(2H, d,  $J=$   
5.7Hz)。

【0217】(実施例50) 2-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(4-  
メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)エチ  
レン)ピリジン 1-オキシド (例示化合物番号3-1  
1)

(50-1) 2-(2-(2-(N-(ヒドロキシカル  
ボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホ  
ニル)アミノ)フェニル)エチレン)ピリジン

(Z)-2-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボ  
ニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニ  
ル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (479.8  
mg) を酢酸 (15ml) に溶解し、水浴に浸した系内  
に亜鉛粉末 (1.31g) を加えた。その後、室温で3  
時間30分間攪拌した。反応終了後、セライト過  
により不溶物を除去した後、減圧下で溶媒を留去した。得ら  
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ  
サン: 酢酸エチル = 1:1~0:1) で精製し、目的化  
合物 (413.0mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

1.36(9H, s), 3.08-3.24(4H, m), 3.86(3H, s), 3.99(1  
H, d,  $J=17.4\text{Hz}$ ), 4.34(1H, d,  $J=17.4\text{Hz}$ ), 6.92(2H,  
d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.96(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.07(1H, d,  $J=$   
8.0Hz), 7.12(1H, dd,  $J=5.0, 7.4\text{Hz}$ ), 7.23-7.32(2H,  
m), 7.36(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.60(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ),  
7.66(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.55(1H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ )。

(50-2) 2-(2-(2-(N-(ヒドロキシカル  
ボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホ  
ニル)アミノ)フェニル)エチレン)ピリジン 1-オキ  
シド

2-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチ  
ル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミ  
ノ)フェニル)エチレン)ピリジン (206.5mg)  
及びm-クロロ過安息香酸 (147.7mg) を用い、  
実施例1-4と同様の手法により、目的化合物 (18  
8.2mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

1.34(9H, s), 3.02-3.42(4H, s), 3.88(3H, s), 4.02(1  
H, d,  $J=17.8\text{Hz}$ ), 4.40(1H, d,  $J=17.8\text{Hz}$ ), 6.84(2H,  
d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 6.90(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.06(1H, t,  $J=$   
7.9Hz), 7.22(1H, dd,  $J=6.0, 7.0\text{Hz}$ ), 7.20-7.34(2H,  
m), 7.39(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.  
23(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ )。

(50-3) 2-(2-(2-(N-(カルボキシメチ  
ル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミ  
ノ)フェニル)エチレン)ピリジン 1-オキシド

2-(2-(2-(N-( $\alpha$ -ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)エチレン)ピリジン 1-オキシド (188.2 mg) をジクロロメタン (5.0 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2.5 ml) を加えて、室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、トルエン (5.0 ml) を加えて、系内に残存するトリフルオロ酢酸を共沸除去した。この操作を3回繰り返し粗精製状態の目的化合物 (約131 mg) を得、これ以上の精製操作を行わずに、引き続き、アミンとの縮合反応に使用した。

(50-4) 2-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)エチレン)ピリジン 1-オキシド

2-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)エチレン)ピリジン 1-オキシド (約66 mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (57.1 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (30.2 mg)、N-メチルモルホリン (60.2 mg) 及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (34.9 mg) を用い、また、テトラヒドロピラニル基の脱保護には、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (57.8 mg) を用いて、実施例1-6と同様の手法により、目的化合物 (42 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ )

2.89-3.04 (1H, m), 3.26-3.38 (1H, m), 3.38-3.47 (1H, m), 3.48 (1H, br d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 3.88-4.02 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.45 (1H, br d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 6.46 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.19-7.30 (3H, m), 7.34 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 9.70 (1H, br s), 9.97 (1H, br s)。

【0218】(実施例51) 2-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)エチレン)ピリジン (例示化合物番号3-12)

(51-1) 2-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)エチレン)ピリジン

2-(2-(2-(N-( $\alpha$ -ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)エチレン)ピリジン (206.5 mg) をジクロロメタン (5.0 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2.5 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、トルエン (7.0 ml) を加えて、系内に残存するトリフルオロ酢酸を共沸除去した。この操作を3回繰り返し、粗精製状態の目的化合物 (約180 mg) を得、これ以上の精製操作を行わずに、

引き続き、アミンとの縮合反応に使用した。

(51-2) 2-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)エチレン)ピリジン

2-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)エチレン)ピリジン (約94 mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (82.1 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (43.4 mg)、N-メチルモルホリン (86.6 mg) 及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (50.1 mg) を用い、また、テトラヒドロピラニル基の脱保護には、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (58.4 mg) を用いて、実施例2-2と同様の手法により、目的化合物 (91.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ )

2.88-3.14 (3H, m), 3.14-3.28 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.95 (1H, br d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 4.09 (1H, br d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.09 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.20-7.36 (3H, m), 7.38 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.53 (1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 8.92 (1H, br s), 10.50 (1H, br s)。

【0219】(実施例52) 2-(2-(2-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)エチレン)ピリジン 1-オキシド (例示化合物番号3-9)

2-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)エチレン)ピリジン 1-オキシド (約66 mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (57.1 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (30.0 mg)、N-メチルモルホリン (60.2 mg) 及びアンモニア水 (28%, 0.2 ml) を用い、実施例5と同様の手法により、目的化合物 (35.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ )

2.87-3.05 (1H, m), 3.07-3.24 (1H, m), 3.26-3.44 (1H, m), 3.66-3.87 (1H, m), 3.82 (1H, br d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 3.89 (3H, s), 4.41 (1H, br d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 5.57 (1H, s), 6.53 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.95 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.18-7.37 (4H, m), 7.41 (1H, br s), 7.45 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ )。

【0220】(実施例53) 2-(2-(2-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)エチレン)ピリジン (例示化合物番号3-10)

2-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)エチレン)ピリジン (約94 mg)、水溶性カルボ



ジイミド・塩酸塩 (82.1 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (43.4 mg)、N-メチルモルホリン (86.6 mg) 及びアンモニア水 (28%、0.2 ml) を用い、実施例5と同様の手法により、目的化合物 (86.5 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

3.01-3.20(3H, m), 3.44-3.54(1H, m), 3.85(1H, br d, J=16.7Hz), 3.89(3H, s), 4.31(1H, br d, J=16.7Hz), 5.59(1H, br s), 6.56(1H, d, J=7.9Hz), 6.96(2H, d, J=8.9Hz), 7.08(1H, t, J=7.9Hz), 7.14(1H, dd, J=5.5, 7.9Hz), 7.19(1H, d, J=7.9Hz), 7.24(1H, br s), 7.28(1H, t, J=7.9Hz), 7.40(1H, d, J=7.9Hz), 7.59(2H, d, J=8.9Hz), 7.61(1H, dd, J=5.5, 7.9Hz), 8.53(1H, d, J=5.5Hz)。

【0221】(実施例54) (E)-4-(2-(2-(N-(1-(ヒドロキシルアミノカルボニル)エチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号1-39)

(54-1) (E)-4-(2-(2-(N-(1-(エトキシカルボニル)エチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニルピリジン(500mg)のジメチルホルムアミド(DMF)溶液(40ml)に、炭酸カルシウム(1.04g)、次いで、α-ブロモプロピオン酸エチル(326mg)を加え、室温で7時間攪拌した。反応終了後、不溶物をセライト濾過し、減圧下、DMFを留去した。残渣を酢酸エチルで抽出、水、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた化合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:10~1:1)で精製して、目的化合物(330mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.31-1.25(5H, m), 3.75(3H, s), 4.25-4.04(3H, m), 4.89-4.75(1H, m), 6.90-6.71(4H, m), 7.33-7.10(2H, m), 7.48-7.35(2H, m), 7.89-7.52(4H, m), 8.56(2H, d, J=6.1Hz)

(54-2) (E)-4-(2-(2-(N-(1-(エトキシカルボニル)エチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(1-(エトキシカルボニル)エチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(330mg)のジクロロメタン(25ml)溶液にm-クロロ過安息香酸(mCPBA)(268mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄

し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:1~10:1)で精製し、目的化合物(155mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.30-1.23(5H, m), 3.75(3H, s), 4.25-4.10(3H, m), 4.89-4.77(1H, m), 6.88-6.72(4H, m), 7.44-7.08(4H, m), 7.69-7.50(2H, m), 7.88-7.72(2H, m), 8.22(2H, d, J=5.6Hz)

(54-3) (E)-4-(2-(2-(N-(1-カルボキシエチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(1-(エトキシカルボニル)エチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(155mg)のエタノール(15ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(0.32ml)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテル及び水を加えた。有機層を除去し、水層に希塩酸を加え、酸性にした後、ジクロロメタンを用いて抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた化合物をジエチルエーテルで洗浄後、目的化合物(95mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

1.17(3H, d, J=8.2Hz), 3.75(3H, s), 4.88-4.73(1H, m), 6.89-6.70(4H, m), 7.45-7.00(4H, m), 7.80-7.54(4H, m), 8.20(2H, d, J=6.2Hz)

(54-4) (E)-4-(2-(2-(N-(1-(ヒドロキシルアミノカルボニル)エチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(1-カルボキシエチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(95mg)のジクロロメタン(20ml)懸濁液に、N-メチルモルホリン(106mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(60mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(42mg)及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン(24mg)を加え、室温で6時間攪拌した。反応終了後、反応液に氷水を加え、そのまま、ジクロロメタンにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:1~10:1)で精製した。得られた白色粉末をメタノール(10ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、水及び酢酸エチルを加え、生じた結晶をろ取し、メタノールで洗浄し、目的化合物(12mg)を得た。



<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

1.18(3H, d, J=8.3Hz), 3.73(3H, s), 4.83-4.70(1H, m), 6.89-6.73(4H, m), 7.20-6.99(2H, m), 7.53-7.26(2H, m), 7.73-7.61(2H, m), 7.89-7.77(2H, m), 11.49(1H, d, J=6.1Hz).

【0222】(実施例55) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号1-58)(55-1) (E)-4-(2-(2-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルアミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-アミノフェニル)ビニル)ピリジン(3.00g)のピリジン(150ml)溶液に、3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライド(4.06g)を加え、室温にて30分攪拌した。減圧下、ピリジンを留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、水、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた化合物を、ジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物(5.37g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.60(3H, s), 3.78(3H, s), 6.78-6.69(2H, m), 7.13-7.05(3H, m), 7.29-7.22(4H, m), 7.38(2H, d, J=7.8Hz), 7.50(1H, d, J=7.2Hz), 8.42(2H, d, J=5.8Hz)

(55-2) (E)-4-(2-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(5.37g)のジメチルホルムアミド(DMF)溶液(100ml)に、炭酸カルシウム(5.62g)、次いで、ブromo酢酸t-ブチル(2.91g)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応終了後、不溶物をセライト濾過し、減圧下、DMFを留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、水、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた化合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン1:10~1:1)で精製して、目的化合物(6.30g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.42(9H, s), 3.73(3H, s), 3.84(3H, s), 4.25(2H, s), 6.95-6.78(2H, m), 7.20-7.05(2H, m), 7.45-7.30(2H, m), 7.60(1H, d, J=16Hz), 7.85(1H, d, J=7.8Hz), 8.60(2H, d, J=6.2Hz)

(55-3) (E)-4-(2-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(3,4-ジメトキシベンゼンスル

ホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(6.30g)のジクロロメタン(100ml)溶液に、m-クロロ過安息香酸(mCPBA)(4.68g)を加え、室温で1時間30分攪拌した。反応液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:1~10:1)で精製し、目的化合物(4.60g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

1.35(9H, s), 3.78(3H, s), 3.89(3H, s), 4.10(1H, d, J=16.0Hz), 4.32(1H, d, J=16.0Hz), 6.85-6.83(2H, m), 6.99(1H, d, J=7.5Hz), 7.05(1H, d, J=7.7Hz), 7.25-7.21(1H, m), 7.42-7.31(4H, m), 7.79-7.68(2H, m), 8.26(2H, d, J=6.3Hz)

(55-4) (E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(4.60g)のジクロロメタン(100ml)溶液に、トリフルオロ酢酸を加え、室温で3時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し得られた残渣を、ジクロロメタンで結晶化し、目的化合物(2.50g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

3.74(3H, s), 3.84(3H, s), 4.25(2H, br), 6.90-6.77(2H, m), 7.18-7.00(2H, m), 7.45-7.29(2H, m), 7.65(1H, d, J=16Hz), 7.78(1H, d, J=8.0Hz), 8.21(2H, d, J=5.9Hz)

(55-5) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(3,4-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン-1-オキシド(1.00g)のジクロロメタン(20ml)懸濁液に、N-メチルモルホリン(473mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(611mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(431mg)及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシカルボニル(274mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、反応液に氷水を加え、そのまま、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:1~10:1)で精製した。得られた白色粉末をメタノール(30ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物を加え、室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水及び酢酸エチルを加え、生じた結晶をろ取り、メタノールで洗浄し、目的化合物(70mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

3.72(3H, s), 3.77(3H, s), 3.98(1H, d, J=15.7Hz), 4.30(1H, d, J=15.7Hz), 6.94(1H, d, J=8.0Hz), 7.21-7.02(4H, m), 7.31(1H, t, J=7.2Hz), 7.41(1H, t, J=7.2Hz), 7.47(1H, d, J=8.0Hz), 7.53(2H, d, J=7.0Hz), 7.69(1H, d, J=16.6Hz), 7.84(1H, d, J=7.8Hz), 8.34(2H, d, J=6.8Hz), 11.50(1H, s).

【0223】(実施例56) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(2,5-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号1-59)

(56-1) (E)-4-(2-(2-(2,5-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニルピリジン

(E)-4-(2-(2-(2-アミノフェニル)ビニル)ピリジン (3.00g) のピリジン (150ml) 溶液に、2,5-ジメトキシベンゼンスルホニルクロライド (3.80g) を加え、室温にて30分攪拌した。減圧下、ピリジンを留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、水、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた化合物を、ジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物 (5.45g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

3.65(3H, s), 3.70(3H, s), 7.13-7.02(4H, m), 7.29-7.17(3H, m), 7.42(2H, d, J=7.0Hz), 7.76-7.65(2H, m), 8.52(1H, d, J=5.8Hz), 9.79(1H, s)

(56-2) (E)-4-(2-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(2,5-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(2,5-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニルピリジン (5.45g) のジメチルホルムアミド (DMF) 溶液 (60ml) に、炭酸カルシウム (2.95g)、次いで、プロモ酢酸t-ブチル (2.95g) を加え、室温にて1時間攪拌した。不溶物をセライト濾過し、減圧下、DMFを留去した。残渣を酢酸エチルで抽出、水次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた化合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:10~1:1) で精製して、目的化合物 (3.13g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.45(9H, s), 3.66(3H, s), 3.70(3H, s), 4.30(2H, s), 6.88(1H, d, J=16.2Hz), 7.10-6.95(3H, m), 7.30-7.20(3H, m), 7.45(2H, d, J=7.5Hz), 7.77-7.67(2H, m), 8.59(2H, d, J=6.0Hz)

(56-3) (E)-4-(2-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(2,5-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(t-ブトキシカルボ

ニルメチル)-N-(2,5-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (1.13g) のジクロロメタン (30ml) 溶液に、m-クロロ過安息香酸 (mCPBA) (0.99g) を加え、室温で30分攪拌した。反応液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=100:1~10:1) で精製し、目的化合物 (950mg) を得た

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>)

1.41(9H, s), 3.66(3H, s), 3.69(3H, s), 4.21(1H, d, J=15.6Hz), 4.40(1H, d, J=15.6Hz), 7.10-6.85(4H, m), 7.31-7.25(3H, m), 7.40(2H, d, J=7.1Hz), 7.77-7.62(2H, m), 8.30(2H, d, J=5.9Hz)

(56-4) (E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(2,5-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(2,5-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (950mg) のジクロロメタン (100ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸を加え、室温で3時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し得られた残渣を、ジクロロメタンで結晶化し、目的化合物 (800mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

3.64(3H, s), 3.69(3H, s), 4.38(2H, br), 7.08-6.90(4H, m), 7.29-7.18(3H, m), 7.39(2H, d, J=7.4Hz), 7.76-7.61(2H, m), 8.28(2H, d, J=5.9Hz)

(56-5) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(2,5-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(2,5-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (800mg) のジクロロメタン (20ml) 懸濁液に、N-メチルモルホリン (378mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (489mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (345mg)、及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシカルボニル (220mg) を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、反応液に氷水を加え、そのまま、ジクロロメタンにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=100:1~10:1) で精製した。得られた白色粉末をメタノール (30ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物を加え、室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水及び酢酸エチルを加え、生じた結晶を

ろ取し、メタノールで洗浄し、目的化合物 (12mg) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

3.65(3H, s), 3.70(3H, s), 4.10(1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 4.30(1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 6.89(1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 7.11-6.99(3H, m), 7.29-7.15(3H, m), 7.45(2H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.79-7.62(2H, m), 8.34(2H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 11.48(1H, s)。

【0224】(実施例57) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(2,5-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (例示化合物番号1-60)

(57-1) (E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(2,5-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン・塩酸塩 (E)-4-(2-(2-(N-( $\alpha$ -ブトキシカルボニルメチル)-N-(2,5-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (1.0g) のジオキサン (50ml) 溶液に、濃塩酸 (10ml) を加え、2時間加熱還流した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物 (858mg) 得た。

(57-2) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(2,5-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(2,5-ジメトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン・塩酸塩 (858mg) のジクロロメタン (40ml) 懸濁液に、N-メチルモルホリン (884mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (503mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (354mg) 及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシカルボニルアミン (198mg) を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、反応液に氷水を加え、そのまま、ジクロロメタンにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=100:1~10:1) で精製した。得られた白色粉末をメタノール (15ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、水及び酢酸エチルを加え、生じた結晶をろ取し、メタノール及びジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物 (170mg) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

3.60(3H, s), 3.65(3H, s), 4.08(1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 4.29(1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 6.87(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.10-6.95(3H, m), 7.25-7.11(3H, m), 7.42(2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.75-7.61(2H, m), 8.60(2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 11.50(1H, s)。

【0225】(実施例58) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-

(4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (例示化合物番号1-49)

(58-1) (E)-4-(2-(2-(2-(4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (E)-4-(2-(2-(2-アミノフェニル)ビニル)ピリジン (2.00g) のピリジン (50ml) 溶液に、p-ニトロベンゼンスルホニルクロライド (2.48g) を加え、室温で30分攪拌した。減圧下、ピリジンを留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、水、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた化合物を、ジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物 (2.26g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.12(1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 7.28-7.21(1H, m), 7.50-7.34(2H, m), 7.85-7.74(4H, m), 7.91(2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 8.17(2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.83(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ )

(58-2) (E)-4-(2-(2-(2-(N-( $\alpha$ -ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(2-(4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (2.26g) のジメチルホルムアミド (DMF) 溶液 (30ml) に、炭酸カルシウム (2.35g)、次いで、プロモ酢酸 $\alpha$ -ブチル (1.33g) を加え、室温で15分攪拌した。不溶物をセライトで過し、減圧下、DMFを留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、水、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた化合物を、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:10~1:1) で精製して、目的化合物 (830mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

1.41(9H, s), 4.23(1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 4.41(1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 6.85(1H, d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 7.16(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1.2Hz), 7.31-7.26(3H, m), 7.44-7.40(1H, m), 7.58(1H, d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1.4Hz), 7.89(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.23(2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.58(2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ )

(58-3) (E)-4-(2-(2-(2-(N-( $\alpha$ -ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(2-(N-( $\alpha$ -ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (830mg) のジクロロメタン (40ml) 溶液にm-クロロ過安息香酸 (mCPBA) (607mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロ



ルメタン：メタノール=100：1～20：1)で精製し、目的化合物(750mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.44(9H, s), 4.44(2H, s), 7.17(1H, d, J=16.0Hz), 7.43-7.20(1H, d, J=5H, m), 7.53(1H, d, J=16.0Hz), 7.77-7.72(1H, m), 7.90(2H, d, J=8.6Hz), 8.24(2H, d, J=8.5Hz), 8.28(2H, d, J=6.2Hz)

(58-4) (E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(750mg)のジクロロメタン(25ml)溶液に、トリフルオロ酢酸を加え、室温で4時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し得られた残渣を、ジクロロメタンで結晶化し、目的化合物(300mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

4.50(1H, br), 7.10(1H, d, J=16.1Hz), 7.24-7.21(1H, m), 7.49-7.33(4H, m), 7.51(1H, d, J=16.1Hz), 7.94-7.83(3H, m), 8.23(2H, d, J=7.8Hz), 8.30(2H, J=6.1Hz)

(58-5) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(300mg)のジクロロメタン(20ml)懸濁液に、N-メチルモルホリン(200mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(189mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(134mg)及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン(71mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液に氷水を加え、そのまま、ジクロロメタンにて抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：1～10：1)で精製した。得られた白色粉末をメタノール(45ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物を加え、室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水及び酢酸エチルを加え、生じた結晶をろ取り、メタノール及びテトラヒドロフラン(THF)で洗浄し、目的化合物(120mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

4.50(1H, br), 7.10(1H, d, J=16.1Hz), 7.24-7.21(1H, m), 7.49-7.33(4H, m), 7.51(1H, d, J=16.1Hz), 7.94-7.83(3H, m), 8.23(2H, d, J=7.8Hz), 8.30(2H, J=6.1Hz)

【0226】(実施例59) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(p-トルエンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号1-51)

(59-1) (E)-4-(2-(2-(p-トルエンスルホニルアミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(2-アミノフェニル)ビニル)ピリジン(4.00g)のピリジン(150ml)溶液に、p-トルエンスルホンクロライド(4.27g)を加え、室温にて30分攪拌した。反応終了後、減圧下、ピリジンを留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、水、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた化合物を、ジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物(6.20g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>)

2.13(3H, s), 7.20-7.11(3H, m), 7.37-7.22(5H, m), 7.58(2H, d, J=8.0Hz), 7.72-7.65(1H, m), 8.55(2H, d, J=5.9Hz), 9.82(1H, s)

(59-2) (E)-4-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(p-トルエンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(4-トルエンスルホニルアミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(6.00g)のジメチルホルムアミド(DMF)溶液(100ml)に、炭酸カルシウム(4.73g)、次いで、プロモ酢酸tert-ブチル(3.67g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、不溶物をセライト濾過し、減圧下、DMFを留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、水、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた化合物を、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=1：10～1：1)で精製して、目的化合物(6.37g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.38(9H, s), 2.36(3H, s), 4.15-4.09(1H, m), 6.82(1H, d, J=15.5Hz), 7.26-7.08(5H, m), 7.40-7.35(1H, m), 7.49(1H, d, J=15.5Hz), 7.60(1H, d, J=7.8Hz), 7.77(1H, d, J=7.5Hz), 8.59(2H, d, J=5.9Hz)

(59-3) (E)-4-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(p-トルエンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(p-トルエンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(6.37g)のジクロロメタン(70ml)溶液にm-クロロ過安息香酸(mCPBA)(5.96g)を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：1～10：1)で精製し、目的化合物(4.93g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)



1.38(9H, s), 2.39(3H, s), 4.09(1H, d, J=16.7Hz), 4.38(1H, d, J=16.7Hz), 6.83(1H, d, J=15.7Hz), 6.99(1H, d, J=7.2Hz), 7.26-7.20(3H, m), 7.38-7.32(3H, m), 7.60-7.57(2H, m), 7.76-7.63(2H, m), 8.18(2H, d, J=6.2Hz)

(59-4) (E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(p-トルエンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(p-トルエンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (4.93 g) のジクロロメタン (150 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、減圧下、溶媒を留去し得られた残渣を、ジクロロメタンで結晶化し、目的化合物 (3.00 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

2.50(3H, s), 4.45(1H, br), 7.18-7.05(2H, m), 7.43-7.25(7H, m), 7.53(1H, d, J=7.6Hz), 7.82(1H, d, J=7.8Hz), 8.20(2H, d, J=7.0Hz)

(59-5) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(p-トルエンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(p-トルエンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド (1.0 g) のジクロロメタン (20 ml) 懸濁液に、N-メチルモルホリン (525 mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (679 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (334 mg) 及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (304 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液に氷水を加え、そのまま、ジクロロメタンにて抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=100:1~10:1) で精製した。得られた白色粉末をメタノール (45 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、水及び酢酸エチルを加え、生じた結晶をろ取し、メタノール及びテトラヒドロフランで洗浄し、目的化合物 (400 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

2.35(1H, s), 3.98(1H, d, J=15.5Hz), 4.24(1H, d, J=15.5Hz), 6.92(1H, d, J=8.0Hz), 7.03(2H, d, J=8.8Hz), 7.14(1H, d, J=16.5Hz), 7.32-7.28(1H, m), 7.43-7.38(3H, m), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 7.78(1H, d, J=16.5Hz), 7.87(1H, d, J=7.4Hz), 8.56(1H, d, J=6.0Hz), 8.93(1H, s), 10.52(1H, s).

【0227】(実施例60) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(p-トルエンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号1-52)

(60-1) (E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(p-トルエンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン・塩酸塩

(E)-4-(2-(2-(N-(t-ブトキシカルボニルメチル)-N-(p-トルエンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (300 mg) のジオキサン (20 ml) 溶液に、濃塩酸 (5 ml) を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、冷却し、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物 (210 mg) を得た。

(60-2) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(p-トルエンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(p-トルエンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン・塩酸塩 (210 mg) のジクロロメタン (10 ml) 懸濁液に、N-メチルモルホリン (239 mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (136 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (96 mg)、及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン (61 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、反応液に氷水を加え、そのまま、ジクロロメタンにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=100:1~10:1) で精製した。得られた白色粉末をメタノール (20 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、水及び酢酸エチルを加え、生じた結晶をろ取し、メタノールに懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、超音波にかけた。残った粉末をろ取し、メタノール及び酢酸エチルで洗浄し、目的化合物 (5 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

2.31(3H, s), 4.00(1H, d, J=15.8Hz), 4.25(1H, d, J=15.8Hz), 6.92(1H, d, J=7.8Hz), 7.13(1H, d, J=8.2Hz), 7.43-7.26(6H, m), 7.56-7.46(3H, m), 7.82(1H, d, J=7.8Hz), 8.23(2H, d, J=6.9Hz), 8.95(1H, s), 10.54(1H, s).

【0228】(実施例61) (E)-4-(2-(2-(N-(シアノメチル)-N-(p-トルエンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号1-34)

水素化ナトリウム (60% in mineral oil, 238 mg) のDMF (10 ml) 懸濁液に、氷冷下、(E)-4-(2-(2-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (1.82 g) のDMF (20 ml) 溶液を加え、室温で30分攪拌した。氷冷下、ヨードアセトニトリル (0.43 ml) を加え、3時間攪拌した後、水素化ナトリウム (60% in mineral oil, 119 mg) 及びヨードアセトニトリル

(0.22 ml)を加え、さらに15時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を氷水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:3~0:3)で精製した後、Merck社製ローバーカラム(ジクロロメタン:メタノール=49:1)で精製して、目的化合物(501 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

3.76(3H, s), 4.70(1H, br d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 4.78(1H, br d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 6.99(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 7.16(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.35-7.42(2H, m), 7.43(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.49(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.67(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.90(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.48(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

【0229】(実施例62) (E)-4-(2-(2-(N-(シアノメチル)-N-(p-トルエンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号1-33)

(E)-4-(2-(2-(N-(シアノメチル)-N-(p-トルエンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(150 mg)のジクロロメタン(3 ml)溶液に氷冷下、m-クロロ過安息香酸(128 mg)を加え、 $0^\circ\text{C}$ で1時間、室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルの薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製して、目的化合物(103 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )

3.80(3H, s), 4.72(1H, br d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 4.77(1H, br d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 7.00(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.10-7.16(2H, m), 7.31-7.40(2H, m), 7.49(1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.66(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.89(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.27(2H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ).

【0230】(実施例63) (E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号1-22)

(E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシフェノキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン・塩酸塩(300 mg)のジクロロメタン(30 ml)懸濁液に、N-メチルモルホリン(329 mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(187 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(132 mg)及びO-テトラヒドロフラニルヒドロキシルアミン(70 mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液に氷水を加え、そのまま、ジクロロメタンに

て抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:1~10:1)で精製した。得られた白色粉末をエーテルにて洗浄し、目的化合物(180 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

1.91-1.66(4H, m), 3.75-3.73(5H, m), 4.28(1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 5.15-5.04(1H, m), 6.95-6.91(1H, m), 7.04(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.33(1H, m,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.41(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.47(2H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 7.59(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.75-7.71(1H, m), 7.89(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.61(2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 11.07(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

【0231】(実施例64) (E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(例示化合物番号1-21)

(E)-4-(2-(2-(N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン 1-オキシド(200 mg)のジクロロメタン(20 ml)懸濁液に、N-メチルモルホリン(138 mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(131 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(92 mg)及びO-テトラヒドロフラニルヒドロキシルアミン(49 mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液に氷水を加え、そのまま、ジクロロメタンにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:1~10:1)で精製した。得られた白色粉末をジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物(60 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )

1.93-1.70(4H, m), 3.75-3.71(5H, m), 4.03(1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 4.29(1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 5.16-5.10(1H, m), 6.96-6.90(1H, m), 7.07(2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.16(1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.36-7.29(1H, m), 7.45-7.39(1H, m), 7.50(2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.61(2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.89(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.22(2H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 11.00(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

【0232】(実施例65) (E)-4-(2-(2-(N-(4-シアノベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号1-72)

(65-1) (E)-4-(2-(2-(4-シアノベンゼンスルホニルアミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(E)-4-(2-(2-アミノフェニル)ビニル)ピリジン(3.0 g)のピリジン(150 ml)溶液に、4-シアノベンゼンスルホニルクロライド(3.39 g)を加え、室温で30分攪拌した。減圧下、ピリジンを留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、水、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去

した。得られた化合物を、ジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物 (3.62 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

7.15(1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 7.28-7.25(1H, m), 7.49-7.30(2H, m), 7.88-7.70(4H, m), 7.92(2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.20(2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 8.79(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ )

(65-2) (E)-4-(2-(2-(N-(トキシカルボニルメチル)-N-(4-シアノベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(4-シアノベンゼンスルホニルアミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (1.5 g) のジメチルホルムアミド (DMF) 溶液 (60 ml) に、炭酸カルシウム (1.72 g)、次いで、プロモ酢酸 トブチル (0.87 g) を加え、室温で3時間攪拌した。不溶物をセライトで濾過し、減圧下、DMFを留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、水、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた化合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:10~1:1) で精製して、目的化合物 (1.02 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

1.40(9H, s), 4.24(1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 4.44(1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 6.90(1H, d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.10(1H, m), 7.31-7.22(3H, m), 7.40-7.35(1H, m), 7.60(1H, d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.90(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.20(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.70(2H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ )

(65-3) (E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-シアノベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン・塩酸塩

(E)-4-(2-(2-(N-(トキシカルボニルメチル)-N-(4-シアノベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (1.02 g) のジオキササン (50 ml) 溶液に、濃塩酸 (10 ml) を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、反応液を冷却し、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物 (950 mg) を得た。

(65-4) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(4-シアノベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-シアノベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン・塩酸塩 (100 mg) のジクロロメタン (50 ml) 懸濁液に、N-メチルモルホリン (111 mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (63 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (44 mg) 及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシカルボニルアミン (27 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に氷水を加え、そのまま、ジクロロメタンにて抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留

去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=100:1~10:1) で精製した。得られた白色粉末をメタノール (15 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、水及び酢酸エチルを加え、生じた結晶をろ取し、メタノールに懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、超音波にかけた。残った粉末をろ取し、メタノール及び酢酸エチルで洗浄し、目的化合物 (35 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

2.31(3H, s), 4.00(1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 4.25(1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 6.92(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.13(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.43-7.26(6H, m), 7.56-7.46(3H, m), 7.82(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.23(2H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 8.95(1H, s), 10.54(1H, s)。

【0233】(実施例66) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (例示化合物番号1-80)

(66-1) (E)-4-(2-(2-(N-(トキシカルボニルメチル)-N-(4-アミノベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(N-(トキシカルボニルメチル)-N-(4-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (720 mg) をエタノール (30 ml)、水 (5 ml) に溶解し、鉄粉 (811 mg) を加え、次いで、塩化アンモニウム (7.8 mg) を加えた。反応液を120℃に加温し、3時間攪拌した。反応終了後、室温にて放冷後、濾過した。濾液を濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えて、析出物をろ取し、目的化合物 (600 mg) を得た。

(66-2) (E)-4-(2-(2-(N-(トキシカルボニルメチル)-N-(4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(N-(トキシカルボニルメチル)-N-(4-アミノベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン (600 mg) のジクロロメタン溶液 (60 ml) に氷冷下にて、トリエチルアミン (392 mg)、メタンスルホニルクロライド (162 mg) を、順次加えた。室温で2時間攪拌後、ジクロロメタンで抽出した。水、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=100:1~10:1) で精製し、目的化合物 (250 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

1.40(9H, s), 2.91(3H, s), 4.11(1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 4.23(1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 6.96(1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 7.35-7.01(4H, m), 7.50-7.41(4H, m), 7.63(1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 7.80(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ )



z), 8.50(2H, d, J=5.7Hz)

(66-3) (E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン・塩酸塩

(E)-4-(2-(2-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(250mg)のジオキサン(25ml)溶液に、濃塩酸(3ml)を加え、1時間加熱還流した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物(130mg)を得た。

(66-4) (E)-4-(2-(2-(N-ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン・塩酸塩(130mg)のジクロロメタン(30ml)懸濁液に、N-メチルモルホリン(125mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(71mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(50mg)及び28%アンモニア水(23mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、反応液に氷水を加え、そのまま、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:1~10:1)で精製した。得られた白色粉末をメタノール(10ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、水及び酢酸エチルを加え、生じた結晶をろ取し、メタノールに懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、超音波をかけた。残った粉末をろ取し、メタノール及び酢酸エチルで洗浄し、目的化合物(10mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

2.82(3H, s), 4.05(1H, d, J=16.0Hz), 4.24(1H, d, J=16.0Hz), 6.90(1H, d, J=15.6Hz), 7.47-7.10(5H, m), 7.65-7.50(3H, m), 7.70(1H, d, J=15.6Hz), 7.77(2H, d, J=8.0Hz), 8.62(2H, d, J=5.6Hz)。

【0234】(実施例67) (E)-4-(2-(3-(N-(アミノカルボキシメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)チエニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号6-2)

(E)-4-(2-(3-(N-(tert-ブトキシカルボニルメチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ)チエニル)ビニル)ピリジン(1.23g)、濃塩酸(31ml)及びジオキサン(12ml)を用い、実施例2-1と同様にして、1.15gの粉末

を得た。得られた粉末(0.23g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(0.28g)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.15g)、アンモニア水(6ml)、N-メチルモルホリン(0.76ml)及びジクロロメタン(5.0ml)を用い、実施例9と同様にして、目的化合物(73mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

3.75(3H, s), 4.16(2H, s), 5.58(1H, br, s), 6.48(1H, br, s), 6.66(1H, d, J=5.2Hz), 6.76(1H, d, J=16.2Hz), 6.92(2H, d, J=8.8Hz), 7.14-7.19(4H, m), 7.64(2H, d, J=8.8Hz), 8.56(2H, d, J=4.8Hz)。

【0235】(実施例68) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(4-シアノベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号1-72)

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(4-シアノベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン・塩酸塩(100mg)のジクロロメタン(50ml)懸濁液に、N-メチルモルホリン(111mg)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(63mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(44mg)及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシカルボニルアミン(28mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応液に氷水及びジクロロメタンを加え、抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:1~10:1)で精製した。得られた白色粉末をメタノール(10ml)に溶解し、触媒量のp-トルエンスルホン酸・1水和物を加え、室温で3時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、水及び酢酸エチルを加え、生じた結晶をろ取した。得られた結晶をメタノールに懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、超音波で洗浄した。残った粉末をろ取し、エタノール及び酢酸エチルで洗浄し、目的化合物(15mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

4.35-4.02(2H, m), 7.17-7.11(3H, m), 7.45-7.32(3H, m), 7.66(1H, d, J=16.6Hz), 7.83(2H, d, J=8.6Hz), 7.89-7.87(1H, m), 7.94(2H, d, J=8.6Hz), 8.57(2H, s), 8.99(1H, s), 10.60(1H, s)。

【0236】(実施例69) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシカルボニルメチル)-N-(フェニルスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号1-88)

(69-1) (E)-4-(2-(2-(フェニルスルホニルアミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-アミノフェニル)ビニル)ピリジン(2.50g)のピリジン(50ml)溶液に、ベンゼンスルホニルクロライド(2.47g)を加え、室温で30分攪拌した。反応終了後、減圧下、ピリジンを留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無



水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた化合物をジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物(3.82g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>)

6.65(1H, d, J=16.6Hz), 7.42-7.23(9H, m), 7.58-7.53(1H, m), 7.62(2H, d, J=8.5Hz), 8.55(2H, d, J=6.2Hz), 9.41(1H, s)

(69-2) (E)-4-(2-(2-(N-(トキシカルボニルメチル)-N-(フェニルスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(フェニルスルホニルアミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(3.16g)のジメチルホルムアミド(DMF)溶液(100ml)に、炭酸カルシウム(3.82g)、次いで、ブromo酢酸 $\alpha$ -トキシカル(2.16g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、不溶物をセライトろ過し、減圧下、DMFを留去した。残渣に酢酸エチルを加え、水、次いで、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた化合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10~1:1)で精製して、目的化合物(2.62g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.39(3H, s), 4.21(2H, d, J=9.2Hz), 6.92(1H, d, J=16.5Hz), 7.19-7.12(1H, m), 7.28-7.22(1H, m), 7.57-7.30(1H, m), 7.73-7.68(3H, m), 8.58(2H, d, J=6.8Hz)

(69-3) (E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(フェニルスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン・塩酸塩

(E)-4-(2-(2-(N-(トキシカルボニルメチル)-N-(フェニルスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(2.62g)のジオキサン(75ml)溶液に、濃塩酸(20ml)を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、冷却し、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物(2.10g)を得た。

(69-4) (E)-4-(2-(2-(N-(ヒドロキシルアミノカルボニルメチル)-N-(フェニルスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(フェニルスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン・塩酸塩(1.00g)のジクロロメタン(50ml)懸濁液に、N-メチルモルホリン(1.17g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(667mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(477mg)及びO-テトラヒドロピラニルヒドロキシルアミン(299mg)を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、反応液に氷水を加え、さらに、ジクロロメタンを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=100:1~10:1)で精製した。

得られた白色粉末をメタノール(30ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、水及び酢酸エチルを加え、生じた結晶をろ取した。得られた結晶をメタノールに懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、超音波で洗浄した。残った粉末をろ取し、メタノール及び酢酸エチルで洗浄し、目的化合物(350mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

4.11(1H, d, J=16.1Hz), 4.30(1H, d, J=16.1Hz), 6.99(1H, d, J=16.0Hz), 7.11(1H, d, J=8.1Hz), 7.40-7.29(6H, m), 7.60-7.43(4H, m), 7.79(1H, d, J=8.2Hz), 8.17(2H, d, J=6.6Hz), 8.90(1H, s), 10.55(1H, s)。

【0237】(実施例70) (E)-4-(2-(2-(N-(アミノカルボニルメチル)-N-(フェニルベンゼンスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン(例示化合物番号1-86)

(E)-4-(2-(2-(N-(カルボキシメチル)-N-(フェニルスルホニル)アミノ)フェニル)ビニル)ピリジン・塩酸塩(1.00g)のジクロロメタン(50ml)懸濁液に、N-メチルモルホリン(1.17g)、水溶性カルボジイミド・塩酸塩(667mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(477mg)及び28%アンモニア水(211mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、反応液に氷水を加え、さらに、ジクロロメタンを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をジクロロメタンで洗浄し、目的化合物(800mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

4.21(1H, d, J=15.9Hz), 4.29(1H, d, J=15.9Hz), 6.98(1H, d, J=16.2Hz), 7.12(1H, d, J=8.2Hz), 7.41-7.28(6H, m), 7.55-7.45(4H, m), 7.81(1H, d, J=8.6Hz), 8.23(2H, d, J=6.3Hz), 8.58(2H, d, J=5.8Hz)。

【0238】(製剤例1)(錠剤)

常法に従って、100mgの実施例2の化合物、0.2mgのコロイド性二酸化珪素、5mgのステアリン酸マグネシウム、275mgの微結晶性セルロース、11mgのデンプン及び98.8mgのラクトースを用いて製造する。

【0239】(試験例1)癌細胞増殖抑制活性

実験に用いたヒト大腸癌株KM12-HXは東京大学薬学部入村達郎教授より供与された。KM-12-HX細胞を10%FCS含有DMEM/F12培地に懸濁し、 $2 \times 10^4$  cells/wellで96穴プレートに播種した。同時に検体を目的濃度になるように添加した。72時間培養後にMTT溶液(5mg/ml)を10 $\mu$ l/wellで添加し、さらに4時間インキュベートをした。その後、上澄みを除去し、ホルマザン沈殿をDMSO(150 $\mu$ l/well)で溶解し、540nmでの吸光度を測定した。測定した吸光度をもとにIC<sub>50</sub>値を算出した。

【0240】

【表7】

【発明の効果】本発明の化合物は優れた細胞周期阻害活性を有しており、抗腫瘍薬として有用である。

	IC <sub>50</sub> (nM)
実施例15の化合物	0.074
実施例61の化合物	0.056
WO95/27699の 実施例57の化合物	0.30

【0241】

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームト (参考)
A 6 1 K	31/4406 31/4409	A 6 1 K	31/4406 31/4409
(72)発明者	鈴木 啓介 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株 式会社内	(72)発明者	藤原 康策 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株 式会社内
(72)発明者	岩垂 勇人 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株 式会社内	F ターム (参考)	4C055 AA01 AA17 BA01 BA02 BA27 BB16 CA01 CA02 CA27 CB16 DA01 DA27 DB16 4C063 AA01 BB03 CC92 DD12 EE01 4C086 AA03 BC17 GA04 GA08 NA14 ZB26

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**